

Escola Universitària Politécnica de Mataró

Centre adscrit a:



**UNIVERSITAT POLITÈCNICA
DE CATALUNYA**

GRAU EN ENGINYERIA ELECTRÒNICA INDUSTRIAL I AUTOMÀTICA

PROJECTE (TFG):

**Simulació i control de la dinàmica glucosa- insulina en pacients de
Diabetis Mellitus tipus 1.**

Memòria

**FRANCESC BUSTOS PRADOS
PONENT: MIQUEL ROCA i CISA**

PRIMAVERA 2016



**TecnoCampus
Mataró-Maresme**

Dedicat

A Judit, Oriol i Nati els motors de la meva vida

Resum

La diabetis mellitus tipus 1 és una malaltia crònica que requereix un control constant, dia i nit, per evitar els riscos imminents, en forma d'hipoglucèmia i les múltiples complicacions a llarg termini. El present projecte posa les bases d'un control nocturn que alliberaria al pacient de la vigilància durant les hores de descans. S'han simulat diverses tècniques de control industrial sobre un model matemàtic de la dinàmica glucosa-insulina, per demostrar la viabilitat tècnica.

Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 és una enfermedad crònica que requiere un control constante, día y noche, para evitar los riesgos inminentes, en forma de hipoglucemia y las múltiples complicaciones a largo plazo. El presente proyecto sienta las bases de un control nocturno que liberaría al paciente de la vigilancia durante las horas de descanso. Se han simulado diferentes técnicas de control industrial sobre un modelo matemático de la dinámica glucosa-insulina, para demostrar la viabilidad técnica.

Abstract

Type 1 diabetes is a chronic disease which requires constant monitoring, night and day, to avoid imminent risks, such as hypoglycemia and multiple long term complications. This project introduce the bases for a overnight control that would release the patient surveillance all night. It has been simulated different industrial control techniques on a glucose-insulin mathematical model, to prove technical feasibility.

Índex

Índex de figures	V
Índex de taules	IX
Glossari de termes	XI
1. Objectius	1
1.1 Propòsit	1
1.2 Finalitat	1
1.3 Objecte	1
1.4 Abast	1
2. Introducció	3
2.1 El problema	3
2.2 Mètode de treball	4
2.3 Estructura de la memòria del projecte	6
3. El model del sistema	9
3.1 Perquè un model?	9
3.2 Models matemàtics del metabolisme de la glucosa	10
3.2.1 Tipus de models	11
3.3 Fonaments bàsics fisiològics del sistema de regulació de glucosa	12
3.3.1 La glucosa	14
3.3.2 La insulina.....	15
3.3.3 Consideracions sobre la DM1. Objectius del tractament	16
3.3.3.1 Hemoglonina glucosilada HbA1c	16
3.3.3.2 Exercici	18
3.3.3.3 Efecte Somogy	19
3.3.3.4 Efecte Alba	19
3.4 El model Bergman	20
3.4.1 Elecció del model	20
3.4.2 Descripció general	20
3.4.3 Model a MATLAB/Simulink	24
3.4.4 Validació del model	26
3.4.4.1 Model persona sana	26
3.4.4.2 Model DM1.....	29
3.4.5 Variabilitat interpersonal	30
3.4.6 Variabilitat intrapersonal	34
3.4.7 Model subcutani DM1 SC-SC	36
3.4.8 Propietats matemàtiques del model DM1 SC-SC	37
3.4.8.1 Linealització	37
3.4.8.2 Controlabilitat	41
3.4.8.3 Observabilitat	42

3.4.8.4 Estabilitat. Equació característica	43
4. Control PID	45
4.1 PID en s	45
4.1.1 Variació de paràmetres	48
4.1.2 Esforç físic	48
4.1.2.1 Sensibilitat a la insulina	49
4.1.2.2 Increment de consum perifèric de la glucosa	49
4.1.3 Efecte del retard de la lectura de glucosa subcutània	51
4.1.4 Modificació del PID	53
4.1.5 Condició inicial $I(t)$	54
4.1.6 Saturació del senyal de control	55
4.1.7 Increment de la $G(t)$ per l'efecte Alba	58
4.1.8 Insulina basal	60
4.2 PID com a funció de transferència digital	63
4.2.1 PID d'estructura paral·lel	65
4.2.2 PID d'estructura industrial	67
4.3 Conclusions	69
5. Control d'estat	71
5.1 Control per retorn d'estat complet	71
5.1.1 Model linealitzat 1 entrada i 3 sortides	72
5.1.2 Assignació de pols. Càlcul de la matriu de guany K	74
5.2 Observador d'estat complet en s	78
5.3 Observador d'estat complet en z	81
5.4 Observador d'ordre reduït en s	84
5.5 Observador d'ordre reduït en z	85
6. Controlador per assignació de pols	89
7. Control Fuzzy	93
7.1 Generalitats	93
7.2 Control Fuzzy amb una variable	95
7.3 Control Fuzzy amb dues variables	98
8. Control 24 hores	103
8.1 Plantejament	103
8.1.1 Pertorbacions	104
8.2 Control 24 hores en llaç tancat	105
8.3 Control 24 hores en llaç semi tancat	108
8.4 Conclusions	113
9. Tancament del projecte	115
9.1 Desviacions de la planificació	115
9.2 Assoliment d'objectius	115
9.3 Discussió de resultats	119
9.4 Punts febles	121
9.5 Futures línies de treball	121
10. Bibliografia	123

Estudi econòmic	
Avantprojecte	
Annexos	
Annex I. Esquemes de Simulink	
Annex II. Listats de procediments de MATLAB.....	
Annex III. Contingut del CD-ROM	

Índex de figures.

Figura 3.1 Perfils de insulina i glucosa en persones no diabètiques	13
Figura 3.2 Relació entre la concentració HbA1c i el desenvolupament de complicacions	18
Figura 3.3 Esquema Model Bergman	24
Figura 3.4 Esquema Simulink Model Bergman	25
Figura 3.5 Resposta $G(t)$ i $I(t)$ persona sana, $G_B = 60$ [mg/dl]	27
Figura 3.6 Resposta $G(t)$ i $I(t)$ persona sana, $G_B = 60$ [mg/dl] simulada a Simulink	27
Figura 3.7 Resposta $G(t)$ i $I(t)$ persona sana, $G_B = 80$ [mg/dl], $G(0) = 160$ [mg/dl] i $I(0) = 0$	28
Figura 3.8 Resposta $G(t)$ i $I(t)$ persona sana, $G_B = 80$ [mg/dl] $G(0) = 70$ [mg/dl] i $I(0) = 0$	29
Figura 3.9 Resposta $G(t)$ i $I(t)$ en DM1, amb condicions inicials $G(0) = 291$ [mg/dl] i $I(0) = 0$ [μ U/ml] ...	31
Figura 3.10 Resposta $G(t)$, $I(t)$ i $X(t)$ per 2 pacients diferents. $G(0) = 250$ [mg/dl] i $I(0) = 20$ [μ U/ml]	33
Figura 3.11 Esquema model Bergman DM1 BeMlinialitza1E3S.mdl	38
Figura 3.12 Esquema BeMcomparaLineal_NoLineal.mdl	39
Figura 3.13 Comparativa resposta model Bergman DM1lineal i no lineal a prop del punt de treball	40
Figura 3.14 Comparativa resposta model Bergman DM1lineal i no lineal lluny del punt de treball	41
Figura 4.1 Esquema PID paral·lel en s	45
Figura 4.2 Esquema ComparaBeMpidPacients.mdl	46
Figura 4.3 Resposta temporal PID en s	47
Figura 4.4 Comparativa resposta temporal PID modificant p3	50
Figura 4.5 Comparativa resposta temporal PID en s modificant p1	51
Figura 4.6 Ubicació del retard associat a la mesura de glucosa en continu en el model Bergman.	52
Figura 4.7 Comparativa resposta temporal PID en s modificant el retard en la lectura de glucosa	53
Figura 4.8 Comparativa resposta temporal PID en s modificant les constants del PID	54
Figura 4.9 Comparativa resposta temporal PID en s modificant condició inicial $I(0)$	55
Figura 4.10 Comparativa resposta temporal PID en s modificant la saturació de la insulina a 0.2 U	56
Figura 4.11 Comparativa resposta temporal PID en s modificant la saturació d'insulina a 50 mU	57
Figura 4.12 Esquema model Bergman amb entrada de glucosa	58
Figura 4.13 Comparativa resposta temporal PID en s amb efecte Alba	59
Figura 4.14 Esquema ComparaBeMpidPacientsBasal.mdl amb injecció insulina basal.....	62

Figura 4.15 Comparativa resposta temporal PID en s amb amb injecció d'insulina basal	62
Figura 4.16 Esquema d'un sistema de control digital general	63
Figura 4.17 Esquema PID paral·lel en z	66
Figura 4.18 Comparativa resposta temporal PID en s amb PID paral·lel en z.....	66
Figura 4.19 Esquema PIDz.mdl	67
Figura 4.20 Esquema PID industrial en z	68
Figura 4.21 Esquema PIDzIndustrialParalel.mdl	68
Figura 4.22 Comparativa resposta temporal PID paral·lel i industrial en z	69
Figura 5.1 Control per realimentació total d'estat BeMestatTotalEsquema.mdl	71
Figura 5.2 Esquema model Bergman BeMlinialitza1S3E.mdl.	72
Figura 5.3 Esquema ComparaEstatEsquemaNoLineal.mdl	73
Figura 5.4 Comparació resposta sistema no lineal i sistema linealitzat, $G(0)=130$ sense entrades	74
Figura 5.5 Respostes esglaió del pols de Bessel	75
Figura 5.6 Comparació resposta sistema no lineal i sistema linealitzat, $G(0)=150$	77
Figura 5.7 Comparació resposta sistema no lineal i el sistema linealitzat, $G(0) = 400$	78
Figura 5.8 Procediment BeMEstatTotal1E3S.mdl	78
Figura 5.9 Esquema ComparaObsEstat1E3S.mdl	80
Figura 5.10 Procediment obs.m	80
Figura 5.11 Comparativa resposta control d'estat complet i observador complet en s	81
Figura 5.12 Comparativa resposta control d'estat complet i observador complet digital	82
Figura 5.13 Esquema ComparaObsCompletdig.mdl	82
Figura 5.14 Procediment ObsCompletdig.m	83
Figura 5.15 Comparativa resposta control d'estat complet i observador reduït en s	84
Figura 5.16 Esquema ComparaObsRed.mdl	85
Figura 5.17 Procediment ObsRed. m	86
Figura 5.18 Esquema parcial de ComparaObsRedz.mdl	87
Figura 5.19 Comparativa resposta control d'estat complet i observador reduït en z	87
Figura 5.20 Procediment ObsRedz.m	88
Figura 6.1 Sistema de control per assignació de pols	89
Figura 6.2 Esquema ComparaAssigPolsPIDz.mdl	91

Figura 6.3 Comparativa resposta control per assignació de pols i PID d'estructura industrial en z	91
Figura 6.4 Procediment AssignaPols.m	92
Figura 7.1. Exemple de variable lingüística amb 5 graus de pertinença	93
Figura 7.2. Exemple de variable lingüística amb 5 graus de pertinença	93
Figura 7.3 Diferents tipus de funcions de pertinença	94
Figura 7.4 Esquema control Fuzzy amb una entrada/sortida	95
Figura 7.5 Variable d'entrada 'error'	96
Figura 7.6 Variable de sortida 'u'	96
Figura 7.7 Esquema de control FuzzyBeM.mdl	97
Figura 7.8 Resposta temporal per $G(0) = 180$ [mg/dl]	98
Figura 7.9 Variable d'entrada 'exercici'	99
Figura 7.10 Esquema control Fuzzy amb dues entrades i una sortida	100
Figura 7.11 Esquema de control FuzzyBeMexercici.mdl	100
Figura 7.12 Resposta temporal per $G(0) = 350$ [mg/dl]	101
Figura 8.1 Esquema pertorbació àpat Control24hores/esmorzar1	104
Figura 8.2 Esquema control24hores.mdl	105
Figura 8.3 Resposta temporal control 24 hores amb pertorbació d'àpats	106
Figura 8.4 Comparació resposta amb paràmetres de control nocturns/diürns	107
Figura 8.5 Resposta temporal saltant-se el segon esmorçar	107
Figura 8.6 Resposta temporal amb increment de les racions HC al dinar	108
Figura 8.7 Procediment Control24h.m	109
Figura 8.8 Esquema control24hSemiTancat.mdl	110
Figura 8.9 Comparativa resposta temporal control 24 hores, entre llaç tancat i llaç semitancat	110
Figura 8.10 Comparativa $G(t)$, $I(t)$ primer esmorzar entre control llaç tancat i llaç semi tancat	111
Figura 8.11 Comparativa $G(t)$, $I(t)$ dinar entre control en llaç tancat i llaç semi tancat	112

Índex de taules.

Taula 3.1. Comparativa entre els models de glucosa-insulina	12
Taula 3.2 Relació glucèmia mitjana estimada – HbA1c.....	17
Taula 3.3 Valors de l'índex glucèmic, fent servir com a patró la glucosa	35
Taula 9.1 Relació de controladors simulats i les seves prestacions	119

Glossari de termes.

CGM	Continuous Glucose Monitoring (Mesura de glucosa en continua)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM1	Diabetis Mellitus tipus I
G_0	nivell de glucosa en plasma en $t=0$ [mg/dl]
G_B	concentració basal de glucosa [mg/dl]
GLUT	Transportador de glucosa
$G(t)$	concentració de glucosa en sang [mg/dl]
h	objectiu de glucèmia pancreàtic [mg/dl]
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
I_0	concentració de insulina en plasma en $t=0$ [μ U/ml]
I_B	concentració basal d'insulina [μ U/ml]
$I(t)$	concentració d'insulina en sang [μ U/ml]
IVGTT	Test intravenós de tolerància a la glucosa
n	constant de temps de la desaparició de la insulina endògena [min^{-1}]
PID	control proporcional-integral-derivatiu
p_1	taxa d'absorció o consum perifèrica independent de la insulina [min^{-1}]
p_2	disminució de la capacitat cel·lular per captar glucosa [min^{-1}]
p_3	increment insulino-dependent de la capacitat de captar glucosa [$\text{ml}/\mu\text{Umin}^2$]
S_I	$S_I = p_3 / p_2$
T_m	Temps de mostreig
T_s	Temps d'assentament
UI	Unitats d'Insulina
ω_n	Freqüència natural d'un sistema de segon ordre

XII

$X(t)$	efecte de la insulina activa [min-1]
Y	ràtio d'alliberament d'insulina pancreàtica [$(\mu\text{U/ml})/(\text{mg/dl})\cdot\text{min}^{-1}$]
ξ	Factor d'esmoreïment crític

1. Objectius

1.1 Propòsit

El propòsit del projecte és controlar la concentració de glucosa en sang, en pacients afectats per la malaltia Diabetis Mellitus 1 (DM1), aplicant les tècniques de l'enginyeria de control. Tot el treball està basat en simulacions de la dinàmica glucosa-insulina.

1.2 Finalitat

La finalitat és estudiar la possibilitat de millora de la qualitat de vida dels afectats per la DM1, augmentant la seguretat a curt i llarg termini.

1.3 Objecte

L'objecte del treball es la realització de controladors per regular la glucosa en pacients DM1. Per realitzar-lo caldrà la comprensió d'un dels models matemàtics que descriuen la relació entre la glucosa i la insulina en el cos humà, de entre els proposats pels diversos equips d'investigació, la seva implementació en una eina de simulació de sistemes i l'assaig simulat de diversos esquemes de control automàtics industrials.

1.4 Abast

Aquest projecte està centrat en el control de la glucosa durant la nit. Com a ampliació, s'ha afegit el control de 24 hores on es consideren els àpats.

2. Introducció

2.1. El problema

La Diabetis Mellitus és una malaltia que segons l'Atles de la diabetis de la Federació Internacional de la Diabetis (FID), ja afectava a 382 milions de persones al 2013. S'estima que entre el 5 i el 10 % són de tipus 1 (DM1) [25].

La DM1 és una malaltia crònica incurable. El seu impacte en les vides dels pacients i als pressupostos dels sistemes sanitaris és molt important [27].

Els pacients DM1 han perdut la capacitat de generar insulina. Aquesta hormona és clau per que el cos pugui aprofitar la seva font fonamental d'energia, la glucosa [1], [2].

Actualment existeixen tractaments que fan que sigui una malaltia crònica. L'objectiu dels tractaments és mantenir els nivells de glucosa en sang el més semblant possible als de una persona normal [1], [2].

El metge especialista no pot més que donar unes pautes d'actuació. El pes del control diari i nocturn recau sobre els precaris coneixements que tingui el pacient.

El tractament estàndard és la teràpia intensiva d'insulina. Es basa en l'administració de insulines ràpides mitjançant punxades amb plomes precarregades, 3 ó 4 vegades al dia, el bolus, a més d'una o dues punxades d'insulina lenta, la basal, intentant imitar el patró de secreció d'insulina del cos [1].

El tractament més avançat és la bomba d'insulina, que injecta insulina ràpida de forma contínua. Aquesta bomba treballa en llaç obert. El pacient, en funció de la seva experiència, programa el ràtio d'infusió. Si donada la enorme variabilitat que té la concentració de glucosa, el nivell baixa a nivell perillós, la bomba no s'atura, agreujant la situació [1].

Recentment ha sortit al mercat una novetat: els mesuradors de glucosa en continu (CGM) [5].

L'ús combinat d'un mesurador de glucosa en continu amb una bomba d'insulina, permet pensar en la possibilitat real de fer un control del nivell de glucosa, tot verificant-lo constantment i fent servir aquesta mesura per calcular la quantitat d'insulina a injectar en cada moment. Es a dir, tancar el llaç de control per obtenir un tractament automatitzat de la DM1, que alliberés als pacients de la feixuga càrrega de controlar la seva malaltia nit i dia [1].

Es d'esperar que un sistema automàtic faci la feina de mantenir la concentració de glucosa a nivells acceptables, reduint la contribució al paràmetre HbA1c, l'hemoglobina glucosilada, tot garantint la seguretat del pacient. El paràmetre HbA1c, és la mitjana de la concentració de glucosa a mig termini. Segons l'estudi epidemiològic *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* fet a diversos hospitals entre 1983 i 1993, informa de la bondat del tractament seguit i de la probabilitat de disminuir les complicacions a llarg termini de la malaltia [1].

A curt termini, un sistema automàtic ha de ser capaç d'evitar les temudes hipoglucèmies que posen en perill la vida del pacient.

2.2 Mètode de treball

En primer lloc s'ha fet una repassada a diferents fons d'informació que han abastat llibres de divulgació mèdica, articles, treballs acadèmics i fonts diverses d'Internet.

Amb les dades obtingudes s'ha fet un plantejament del que podria aportar l'enginyeria en aquest camp: fer un control automàtic nocturn de la glucosa.

Donat que es tracta d'un problema sanitari, tot el treball es fonamentarà en simulacions.

Per fer-les, s'ha identificat un model matemàtic de pacient diabètic, de entre els proposats per diversos autors. Concretament s'ha escollit el nomenat model Mínim proposat pel doctor Bergman al 1.979.

Aquest model ha estat introduït al simulador Simulink de Matlab, on s'ha analitzat el seu comportament.

Sobre aquest model s'han assajat diferents tècniques de control automàtic.

En principi el es limitarà el projecte a resoldre el problema del control per la nit, per diverses raons:

- El consum energètic és basal, constant i per tant previsible.
- No hi ha ingesta d'aliments.
- Uns nivells normalitzats de glucosa durant les llargues hores de la nit disminuiria la contribució al paràmetre HbA1c, disminuït el risc de les complicacions a llarg termini [1], [2].
- Augmentaria notablement la seguretat davant les hipoglucèmies, alliberant al pacient de la feina de control constant.
- La literatura científica parla sovint dels problemes de control associats a la ingesta normal d'aliments [6].

Encara que no estava dintre de l'abast estipulat a l'avantprojecte, s'ha fet el plantejament d'un control de 24 hores on es te en compte els àpats.

Com a recursos emprats, a part de les eines d'ofimàtica estàndard (Word, Excel, Microsoft Project) s'ha fet servir:

- MATLAB - Simulink versió 7.9.529 (R2009b) per sistema operatiu Mac OS X versió 10.6.8.
- Control System Toolbox, versió V8.4 (R2009b).
- Fuzzy Logic Toolbox, versió V2.2.10 (R2009b).
- Funcions pel disseny de controladors d'assignació de pols en el domini de la freqüència complexa z , escrites per en Miquel Roca i Cisa.

2.3 Estructura de la memòria del projecte.

Com a norma general, aquelles figures incloses en aquest TFG de les quals no s'especifiqui explícitament la font, vol dir que són d'elaboració pròpia.

Per facilitar el seguiment de cada simulació, s'ha estimat oportú incloure a cada apartat el esquema del model de Simulink corresponent, així com el llistat de petits procediments de càlcul, que també defineixen els valors als paràmetres necessaris. Bo i això hi ha els annexos 1 i 2, on estan recopilats tots els esquemes de Simulink construïts i tots els procediments de MATLAB.

El capítol 3 fa una descripció del model matemàtic escollit que conté les equacions que descriuen la dinàmica glucosa – insulina en una persona. Es fan consideracions per modelitzar un pacient DM1. Es repassen, de forma simplificada, qüestions fisiològiques associades, així com les propietats matemàtiques del model.

Al capítol 4 s'implementa un controlador PID nocturn en el domini de s , i se li fa una bateria de simulacions per verificar les seves prestacions i robustesa. Dintre del capítol, s'amplia l'estudi del controlador PID al domini de z o temps discret, considerant qüestions relatives a una hipotètica implementació real.

El capítol 5 es fa un estudi del controlador per retorn d'estat complet en s . No és un control que es pugui implementar a la realitat, doncs no totes les variables d'estat són accessibles. Però ha estat un pas previ per arribar als controladors per observador d'estat complets i d'ordre reduït, estudiats dintre del mateix capítol, tant en el domini de s com en el de z .

El capítol 6 es la simulació de la implementació d'un controlador per assignació de pols digital.

Al capítol 7 s'estudia l'aplicació de controladors de lògica difusa o Fuzzy al control de glucosa.

En el capítol 8 es s'amplia el control a 24 hores, distingint entre el període nocturn i diürn.

Per això s'introdueix una aproximació als efectes dels àpats i s'estudia la possibilitat de que el pacient pugui aportar certa informació que faciliti l'acció del controlador.

Al capítol 9 de tancament es fa una discussió i interpretació dels resultats assolits, les desviacions de planificació, els punts febles i les possibles futures línies de treball.

3. El model del sistema

3.1 Perquè un model?

Existeixen mètodes de control basats en el coneixement del model. En cas que ens ocupa, el model ha de descriure la interacció entre la insulina i la glucosa en un ésser humà [3]. Disposar d'un model te avantatges:

- La complexa interacció pot ser descrita en termes matemàtics. Per tant el problema de control de la glucosa esdevé un problema matemàtic.
- S'obté informació sobre el sistema i dels processos implicats. Això facilita una comprensió dels mateixos, de les seves variables i de les relacions entre elles.
- Pot ajudar a predir la resposta del sistema a diferents entrades i pertorbacions.
- Es pot estudiar amb més facilitat l'efecte de la variabilitat dels paràmetres. Permet avaluar de forma eficaç i segura els diferents paràmetres implicats a la tolerància a la glucosa, tant en individus sans com en diabètics.
- Hi ha estratègies de control industrial que es dissenyen i ajusten amb l'ajuda d'un model. A més, es pot verificar l'acompliment dels controladors, sense fer proves perilloses que involucrin a pacients reals. La simulació per ordinador pot proporcionar informació molt valuosa sobre la seguretat i limitacions d'un algorisme de control en llaç tancat, accelerant notablement el seu desenvolupament.
- Fer les proves directament al pacient necessita de l'aprovació d'un comitè ètic.
- Fer un model pot ser molt complicat i car. Però si ja està dissenyat, és molt més segur i econòmic fer proves sobre ell.

Bo i això, cal entendre que el model és una aproximació i la seva validesa és limitada. La falta de coneixement dels processos subjacents, quedarà reflectida en el model. Alguns paràmetres poden no ser observables o massa difícils de modelitzar, lo qual limita la seva utilitat.

3.2. Models matemàtics del metabolisme de la glucosa

En molts sistemes, i els metabòlics són un bon exemple, és molt estrany disposar d'un nivell de coneixement adequat de com funcionen realment les coses [3].

En comptes de models teòrics, és molt més habitual la combinació de teoria i dades empíriques.

Per derivar un model del metabolisme de la glucosa, cal:

- Coneixement fisiològic del sistema.
- Tenir una descripció funcional dels processos rellevants.
- Conèixer les interconnexions entre processos.
- Poder relacionar aquests processos amb les variables mesurables (glucosa) i amb les entrades al sistema (insulina, glucosa, esforç físic).

D'altres aspectes del sistema cos humà no es tenen en compte. Només aquells que són rellevants per l'equilibri de la glucosa. Per exemple, el torrent sanguini és portador de moltes d'altres substàncies i hormones que no es tindran en compte. Igualment, segons el model, els teixits són considerats de forma agrupada, per exemple, els insulino-dependents i els que no ho son, sense tenir en compte les seves particularitats o ignorant les propietats cel·lulars individuals.

Per descriure processos químics o de transferència de matèria en sistemes biològics, es fa servir el concepte de compartiment. Un compartiment és un magatzem idealitzat d'una substància, que pot descriure per equacions d'equilibri de masses. La transferència de matèria entre compartiments té lloc per transport físic o per mitjà de reaccions químiques. D'aquesta forma, l'estructura d'un compartiment està composta de dos elements bàsics: d'un banda el magatzematge, associat a la concentració d'una substància dintre del compartiment i per l'altre els fluxos d'entrada i sortida, associats al transport i les reaccions químiques [6].

3.2.1 Tipus de Model

Els intents per descriure el mecanisme de funcionament del sistema glucosa-insulina, ha donat lloc a la formulació de diferents models. N'hi ha de molt simples i de molt complexes. Una de les possibles classificacions és aquesta:

- Models lineals:
 - Ceresa.
 - Chorbajian.
 - Nomura.
 - Bajaj.
 - Jansson.
 - Salzsieder.
 - Ackerman.
 - Bolie.
- Models no lineals:
 - Bergman.
 - Furler.
 - Candas i Radziuk.
 - Doyle
 - De Gaetano.
- Complets:
 - Cobelli.
 - Parrish.
 - Sorensen.
 - Hovorka.
 - Giugliano.
 - Guyton.

Cobelli els va classificar en 2009 de la següent forma:

- Compartiments mínims: fan una descripció senzilla de la funcionalitat dels components d'un sistema biològic. Hi han poques equacions, sempre fonamentades en la fisiologia, mitjançant una quantitat mínima de paràmetres, estimats amb una precisió raonable i una variació de rang petita dels mateixos.
- Compartiments màxims: intenten introduir tot el coneixement disponible. Incorporen moltes equacions i gran quantitat de paràmetres de molt difícil identificació o que requereixen un gran esforç.

La taula 3.1 dona una comparativa entre els models més documentats:

Ackerman Bolie Bergman Cobelli Candas Hovorka Sorensen

Lineal	si	si	no	no	no	no	no
Equacions	2	2	3	24	4	12	19
Captació glucosa amb insulina	si	no	si	si	si	si	si
Captació glucosa sense insulina	si	si	si	si	si	si	si
Eliminació renal de la glucosa si	no	no	no	si	si	si	si
Glucogènesi	no	no	si	si	no	si	si
Glucogenòlisi	no	no	no	si	no	si	si
Compartiments d'òrgans	no	no	no	si	no	no	si
Glucagó	no	no	no	si	no	no	si

Taula 3.1. Comparativa entre els models de glucosa-insulina (Font: [8])

3.3 Fonaments fisiològics del sistema de regulació de glucosa

Abans de tot, es donaran unes pinzellades bàsiques sobre el funcionament del sistema glucosa insulina en el cos humà.

En subjectes sans, després dels àpats hi ha un increment de la glucosa i de la insulina en sang, com es pot observar a la figura 3.1. És el que es coneix com l'estat postprandial [6]. Això suprimeix la producció de glucosa hepàtica i estimula de la producció de glicogen.

Un augment de la glucosa per si sol, ja inhibeix la producció de glucosa a partir del glicogen hepàtic.

L'augment de la insulina procedent del pàncrees, afavoreix la utilització de la glucosa (glucòlisi) i la creació de glicogen, proteïnes i triglicèrids. Desencadena l'activació de la fosfoproteïna fosfatasa. Aquesta fosfatasa catalitza la hidròlisi dels grups fosfats de tots els enzims implicats en el metabolisme del glicogen (fosforilasa, fosforilasa quinasa, sintetasa). El resultat és la inactivació de la glucogenòlisi i l'activació de la glucogenogènesi. Es produeix glicogen, sempre i quan hi hagi presència de glucosa.

En definitiva, la insulina afavoreix la captació de glucosa per les cèl·lules i el emmagatzematge del excés en forma de glicogen.

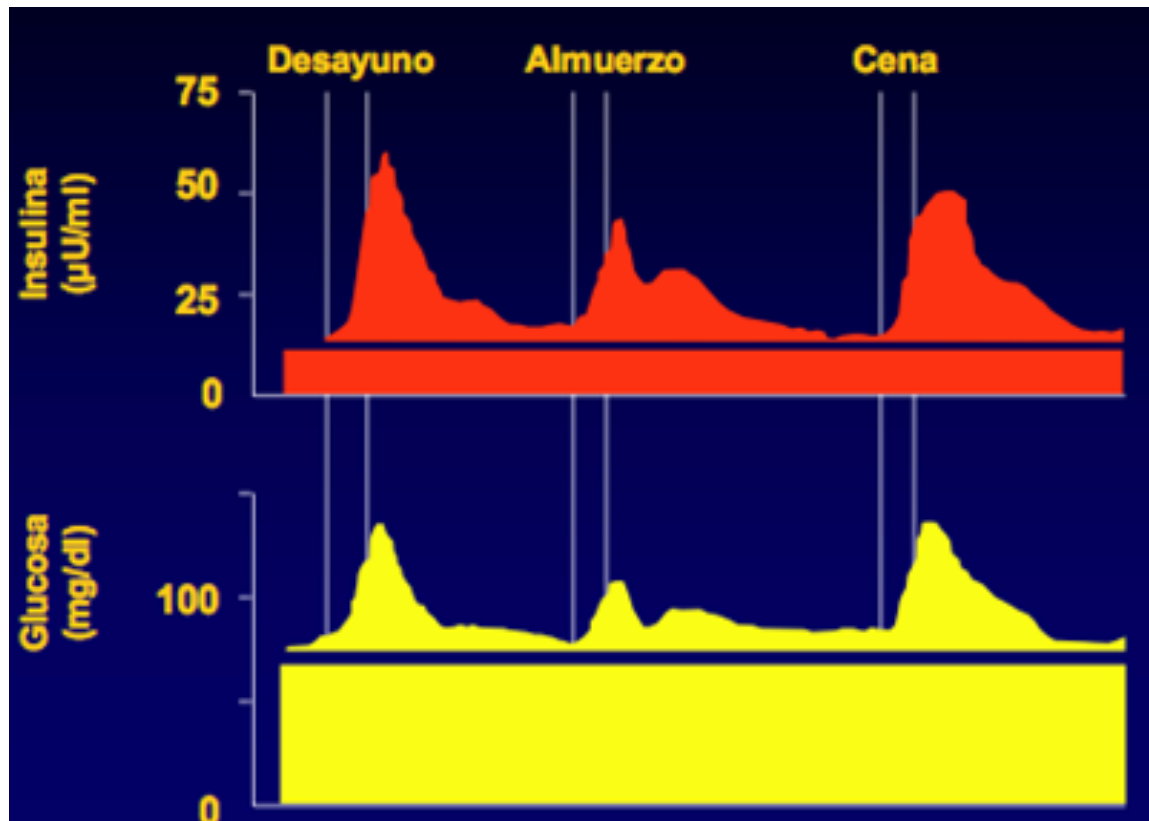


Fig. 3.1 Perfils de insulina i glucosa en persones no diabètiques
(Font: [44])

No tots els teixits tenen la mateixa sensibilitat a l'insulina. Per inhibir la lipòlisi del teixit adipós es requereix una concentració d'insulina plasmàtica de entre 7 i 16 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Per la inhibició de l'alliberament de glucosa hepàtica, cal 26 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Per estimular la captació perifèrica de glucosa el valor ha d'arribar als 58 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Aquests valors poden duplicar-se en individus insulino resistent.

En períodes interprandials, els nivells baixos d'insulina afavoreixen la movilització de les reserves d'energia, modulant el processos de glucogenòlisi, proteòlisi i lipòlisi.

Les persones amb DM1 no produeixen insulina. En elles, la hiperglucèmia està motivada per la ingestió de glucosa i per l'acceleració de l'alliberament de glucosa pel fetge, més que una disminució en la seva utilització. Aquest increment de la glucosa no comporta en els diabètics una supressió de la producció de glucosa per part del fetge. Això ens porta a l'efecte modulador de la insulina, que sí que produeix aquest efecte. L'única forma de tornar a nivells normals de glucosa, és l'aportació d'insulina exògena.

3.3.1 La glucosa

El sistema de regulació de glucosa, potser analitzat dividint els processos involucrats entre aquells que disminueixen la concentració de glucosa i els que l'augmenten [8].

A prop del 60 % de la utilització de la glucosa depèn de la insulina en individus sans. Les cèl·lules musculars són les grans consumidores de glucosa. Son sensibles a la insulina, per mitjà del transportador GLUT-4. Però també poden obtenir energia de la glucosa per vies independents de la insulina, doncs tenen d'altres transportadors de membrana com ara GLUT-1, GLUT-10 i GLUT-11. Es a dir, la glucòlisi muscular no necessita obligatòriament de la insulina

- Processos que disminueixen la concentració de glucosa de manera fisiològica:
 - Captació/eliminació de glucosa pels teixits sense la mediació de la insulina.
 - Captació en cèl·lules cerebrals, gonadals i retinals
 - Captació en cèl·lules musculars en situacions de gran demanda de glucosa, com durant l'exercici aeròbic.
 - Excreció renal.
 - Captació cel·lular de glucosa mitjançant la insulina:
 - Emmagatzematge hepàtic de la glucosa (glucogènesi).
 - Captació a les cèl·lules muscle-esquelètiques.
- Processos que augmenten la concentració de glucosa de manera fisiològica:
 - Ingestió d'aliments.
 - Producció endògena de glucosa per la secreció del glucagó (glucogenòlisi).

3.3.2 La insulina

La insulina és la hormona hipoglucemiant. Per fer la seva funció actua només sobre el transportador GLUT-4, que es situa únicament en les membranes dels teixits musculoesquelètic (múscles i cor) i en la membrana del teixit adipós.

La resta de teixits és insulino- independent. Això vol dir que aprofiten l'energia de la glucosa sense la seva intervenció. L'entrada de la glucosa al teixit en qüestió es fa per mitjà d'altres transportadors. Aquesta és la relació de transportadors pels diferents teixits.

- GLUT-1.- Per tots els teixits.
- GLUT-2.- Fetge.
- GLUT-3.- Cervell.
- GLUT-4.- Múscles, cor i teixit adipós. Únic transportador dependent de la insulina.
- GLUT-5.- Intestins, ronyons, testicles.
- GLUT-6.- Leucocits, melsa, cervell.
- GLUT-7.- Fetge.
- GLUT-8.- Testicles i cervell.
- GLUT-9.- Fetge i ronyo.
- GLUT-10.- Fetge, pàncrees i múscles.
- GLUT-11.- Cor i múscles.
- GLUT-12.- Cor i pròstata.

Hi han diverses hormones hiperglucemiantes, que augmenten la glucosa en sang per diferents motius i que en dependrà de la demanda real dels teixits en qüestió. Són:

- El glucagó.
- L'adrenalina.
- Els glucocorticoides (cortisol, cortisona)
- L'hormona del creixement.

La funció real de la insulina és regular la homeòstasi glucèmica, eliminant l'excés de glucosa, que podria fer malbé molts teixits. Per fer aquesta funció fa servir els teixits que poden suportar nivells més elevats de sucre: el muscular i l'adipós. Però aquesta entrada no significa el inici del procés de glucòlisi dintre de la cèl·lula muscular, si no que és convertida en greix, tant aquí com al teixit adipós.

3.3.3 Consideracions sobre la DM1. Objectius del tractament

En una persona que ha perdut la capacitat de produir insulina, el tractament es basa en l'administració d'insulina i dieta. En tot cas, eventualment, exercici.

Els objectius diaris d'aquest tractament són mantenir la concentració de glucosa dintre d'una banda estreta entre 90 i 120 mg/dl, evitant en tot moment les hipoglucèmies.

En un diabètic que segueixi la teràpia més comuna, la d'insulinització intensiva, l'objectiu és estar per sota de 180 mg/dl dues hores després dels àpats. Durant l'estat postprandial, els valors poden ser molt superiors.

A la pràctica diària, el control és molt precari. El rang d'oscil·lació és molt gran. Es produeixen moltes hipoglucèmies. I per l'altre banda són habituals valors de 300 mg/dl, amb pics fins i tot més alts.

3.3.3.1 Hemoglobina glucosilada HbA1c

A mig termini, l'objectiu és tenir el paràmetre HbA1c, l'hemoglobina glucosilada, a un valor baix. En una persona sana, es considera normal un valor entre 4.5 i 6 %. En un diabètic, l'objectiu és més relaxat, i es considera que es té un bon control metabòlic per sota del 7 %.

La Taula 3.2 fa una correspondència entre el paràmetre HbA1c i la mitjana estimada de glucosa a les últimes 12 setmanes.

Segons l'estudi epidemiològic DCCT, mantenir un nivell baix de HbA1c ajuda a prevenir l'aparició de complicacions a mig i llarg termini associades amb la DM1.

% de HbA1c	Glucemia media estimada (mg/dL)
5	97 (76–120)*
6	126 (100–152)
7	154 (123–185)
8	183 (147–217)
9	212 (170–249)
10	240 (193–282)
11	269 (217–314)
12	298 (240–347)

Taula 3.2 Relació glucèmia mitjana estimada – HbA1c. (Font: [45])

Existeix un cúmul de situacions que modifiquen la dinàmica de la glucosa. L'edat, el pes, l'edat, l'embaràs, l'estat anímic ...

Durant l'embaràs és força comú la diabetis gestacional, que és transitòria i queda curada després del part.

D'altres són difícilment quantificables: l'estat de pànic o excitació, deriva en la producció d'hormones com l'adrenalina, que ja hem vist que és hiperglucemiant.

L'edat marca molt la presència d'hormona del creixement en el cos. Aquesta hormona té un efecte hiperglucemiant, que fa que la DM1 sigui més difícil de controlar durant la pubertat.

La figura 3.2 mostra l'augment del risc de patir algunes complicacions en degut al increment del paràmetre HbA1c.

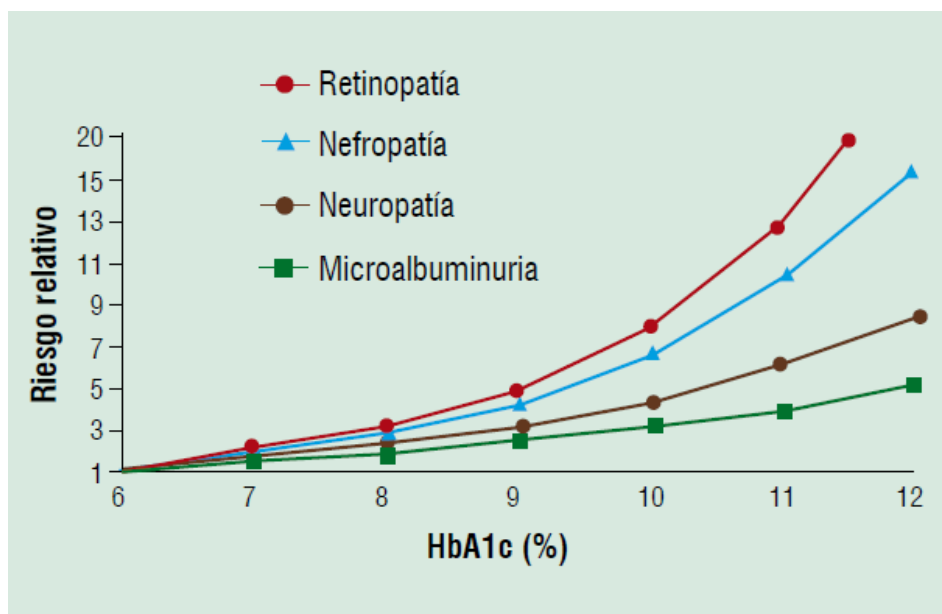


Fig. 3.2 Relació entre la concentració HbA1c i el desenvolupament de complicacions. (Font:[44])

3.3.2 Exercici

L'exercici millora la situació metabòlica per que el treball muscular incrementa la combustió de glucosa, provocant descens de la glucèmia. és un descens primari.

Es consumeix glucosa en estat de glicogen emmagatzemat als múscles i després la del fetge.

Un exercici de llarga durada, com una sortida en bicicleta de muntanya, un partit de futbol o una cursa atlètica de fons suposen una descàrrega profunda de les reserves de glicogen. El cos, una vegada esgotades, mobilitza l'energia emmagatzemada en els greixos. Durant les hores posteriors, es produeix una recàrrega muscular i del fetge, que van traient glucosa del torrent sanguini, produint un descens secundari de la concentració de glucosa en sang. Aquest efecte pot provocar perilloses hipoglucèmies 2-8 hores després, en funció de si l'exercici ha estat molt extenuant.

D'altra banda, en exercicis explosius, com ara una cursa de 100 m, salt de longitud, el consum de glucosa queda plenament sobrepassat per la hiperglucèmia causada per l'alliberament de glucagó i adrenalina.

En esports de resistència, aquest efecte també es dona, però queda emmascarat pel consum massiu d'un exercici de llarga durada.

En persones normals, el baix nivell de glucosa provocat per l'exercici, inhibeix la producció d'insulina.

En pacients DM1, la insulina és exògena. Per tant no respon a l'estat metabòlic natural del cos. La presència d'insulina en estats d'alt esforç físic, inhibeix l'entrada de glucosa procedent del fetge i promou la creació de glicogen ... quan en la persona sana és tot el contrari. Això pot provocar fàcilment una hipoglucèmia. [1].

3.3.3 Efecte Somogy

L'efecte Somogy o efecte rebot en pacients DM1, és la hiperglucèmia matinal, abans de l'esmorzar, que es produeix com a reacció a una hipoglucèmia nocturna.

Si la insulina subministrada per cobrir la nit és excessiva, hi haurà una hipoglucèmia. El cos reacciona alliberant hormones hiperglucèmiques, com adrenalina i cortisol.

3.3.4 Efecte alba

Pot passar que el pacient DM1, presenta hiperglucèmies matutines, però en fer-se controls nocturns, no es detecten baixades de sucre. Però a partir de les 6 de la matinada, la glucosa comença a pujar amb força.

Això és degut a cicles circadians. Son fenòmens rítmics observables en els éssers vius, amb un període de 24 hores.

La majoria de les persones presenten unes oscil·lacions en la concentració d'adrenalina, cortisol i hormona del creixement en funció de l'hora del dia. Per exemple es produeix una segregació natural d'aquestes hormones en les primeres hores del dia, per preparar l'organisme per l'activitat del diürna. Doncs be, aquestes petites secrecions provoquen hiperglucèmies en els DM1.

Aquest efecte era més problemàtic quan es feia servir la insulina NPH, que s'administrava per la nit i perdia el seu efecte al cap de 12 hores. Avui en dia, amb les insulines lentes com Lantus, amb una acció de 24 hores, és més fàcil de controlar.

Un cop més, l'edat del pacient pot influir, doncs nens i adolescents tenen més hormona del creixement.

3.4 El model Bergman

3.4.1 Elecció del model

El model escollit per fer les simulacions en aquest TFG es el model mínim proposat pel Dr. Bergman.

Hi ha autors que valoren molt positivament aquesta la simplificació que aporta el model mínim, doncs permet un bon anàlisi.

Es considera impossible construir un model del sistema glucosa-insulina que sigui 100 % correcte, però son una bona eina per donar una imatge aproximada, que facilita l'anàlisi.

Hi ha multitud de referències bibliogràfiques que avalen la seva reputació.

3.4.2 Descripció general

El model mínim o model de Bergman, va ser proposat l'any 1.979, per interpretar les concentracions de glucosa i insulina en plasma, en el test intravenós de tolerància a la glucosa (IVGTT). Aquest model ha estat molt emprat en recerca sobre el metabolisme de la glucosa.

És un eina per estimar la sensibilitat a la insulina i l'efectivitat de la glucosa, paràmetres molt útils en el diagnòstic i estudi de la diabetis.

Es compona de dues parts:

1. Model de desaparició de la glucosa. Dues equacions diferencials descriuen l'evolució de la concentració de la glucosa en sang, tenint en compte el consum de glucosa dependent i independent de la insulina circulant.

$$\dot{G}(t) = -p_1(G(t) - G_B) - X(t)G(t) \quad G(0) = G_0 \quad (3.1)$$

$$\dot{X}(t) = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_B) \quad X(0) = 0 \quad (3.2)$$

2. Model per la cinètica de la insulina. Una equació que descriu l'evolució de la concentració d'insulina en plasma, comptabilitzant l'alliberament d'insulina pancreàtica als estímuls de glucosa.

$$\begin{cases} \dot{I}(t) = -n(I(t) - I_B) + Y(G(t) - h) & \text{per } G(t) - h > 0 \\ \dot{I}(t) = -n(I(t) - I_B) & \text{per } G(t) - h \leq 0 \end{cases} \quad \begin{matrix} I(0) = I_0 \\ I(0) = I_0 \end{matrix} \quad (3.3)$$

$$\begin{cases} \dot{I}(t) = -n(I(t) - I_B) & \text{per } G(t) - h \leq 0 \end{cases} \quad I(0) = I_0 \quad (3.4)$$

On p_1G_B és la tendència natural del cos cap al nivell basal de glucosa.

Les variables d'estat i les seves condicions inicials es defineixen:

G(t) [mg/dl] concentració de glucosa en sang a l'instant t [min].

I(t) [μU/ml] concentració d'insulina en sang a l'instant t [min].

X(t) [min⁻¹] És l'efecte de la insulina activa. Representa la capacitat de consum de glucosa dels teixits insulino-dependents. És proporcional a la concentració d'insulina en un compartiment distant.

G_B [mg/dl] la concentració basal de glucosa.

I_B [μU/ml] la concentració basal d'insulina.

G₀ [mg/dl] el valor teòric del nivell de glucosa en t=0, després del bolo instantani de glucosa. També es pot interpretar com la concentració de glucosa obtinguda

després d'una injecció de glucosa, com si hi hagués una barreja instantània de glucosa en el compartiment líquid extracel·lular.

I_0 [$\mu\text{U/ml}$] concentració teòrica de insulina en plasma en $t=0$, per sobre de la insulinèmia basal, just després del bolo.

Els paràmetres son:

$Y[(\mu\text{U/ml})/(\text{mg/dl})\cdot\text{min}^{-1}]$ és el ràtio d'alliberament d'insulina pancreàtica després del bolo, per minut i per mg/dl de concentració de glucosa, per sobre de la glucèmia objectiu.

$h[\text{mg/dl}]$ objectiu de glucèmia pancreàtic. És el llindar de concentració de glucosa, per sobre del qual afecta a la secreció d'insulina. Representa el valor crític de glucosa en plasma per sobre del qual té una influència important en la secreció d'insulina pancreàtica. En d'altres paraules, en individus sans, és la mínima concentració de glucosa per sota de la qual no s'allibera insulina.

$n[\text{min}^{-1}]$ constant de temps de la desaparició de la insulina endògena.

$S_G = p_1$ es defineix l'efectivitat de la glucosa com. És la taxa d'absorció o consum perifèrica independent de la insulina. Correspon a la capacitat de la glucosa per incrementar el seu aclariment plasmàtic, en suprimir la producció hepàtica de glucosa i augmentar la captació perifèrica independent de la insulina en plasma. Els valors normals, en persones sanes oscil·len entre 0.01 i 0.03 [min^{-1}]. (6). S'entén per consum perifèric el que fan els múscles, el fetge i el teixit adipós.

$p_2[\text{min}^{-1}]$ és la disminució de la capacitat cel·lular per captar glucosa.

$p_3[\text{ml}/\mu\text{Umin}^2]$ increment insulino-dependent de la capacitat de captar glucosa.

$S_I = p_3/p_2$ es defineix com la sensibilitat a la insulina. És la capacitat de la insulina d'incrementar la glucosa a disposició de múscles, fetge i teixit adipós. En persones normals, els valors estan entre [40]:

- 5×10^{-4} i 15×10^{-4} [$\text{mU/ml} \cdot \text{min}$], individus sensibles a la insulina.
- 0 i 5×10^{-4} [$\text{mU/ml} \cdot \text{min}$], individus resistents a la insulina.

La sensibilitat pancreàtica (pancreatic responsiveness) és l'habilitat de les cèl·lules beta del pàncrees de segregar insulina en resposta als estímuls que fa la glucosa.

$$\phi_1 = \frac{I_{max} - I_B}{n(G_0 - G_B)} \quad (3.5)$$

$$\phi_2 = Yx \cdot 10^{-4} \quad (3.6)$$

El mal funcionament de S_G , S_I , ϕ_1 , ϕ_2 pot voler dir que la tolerància a la glucosa està afectada: hi ha resistència insulínica, i si és severa, vol dir que hi ha diabetis I o II.

La homeòstasi de la glucosa depèn de l'equilibri entre la producció hepàtica del fetge de glucosa i la seva utilització pels teixits insulinodependents i insulino independents. La intolerància a la glucosa es caracteritza per una deficient o nul·la secreció de insulina per part de les cèl·lules beta del pàncrees. A més, la insulina segregada és incapaç d'inhibir la producció hepàtica de glucosa i de promoure la seva disponibilitat a nivell perifèric.

L'altre component, igual o tant important com la pròpia insulina en la determinació de la tolerància a la glucosa, és la sensibilitat o efectivitat de la glucosa (independent dels nivells d'insulina), per incrementar la seva captació a nivell perifèric i alhora, inhibir la seva producció pel fetge.

En individus sans, el 50% de la disponibilitat perifèrica de glucosa és deguda a l'efectivitat d'aquesta. En subjectes insulinoresistents el percentatge puja al 83%, i en DM2, el 99% de la captació perifèrica de glucosa després d'un àpat copios és degut a l'efectivitat de la glucosa: la insulina no fa res.

La unitat de temps del model són minuts [16]. Les variables d'estat i d'altres paràmetres estan referides a minuts.

La figura 3.3 mostra l'esquema de blocs del model Bergman.

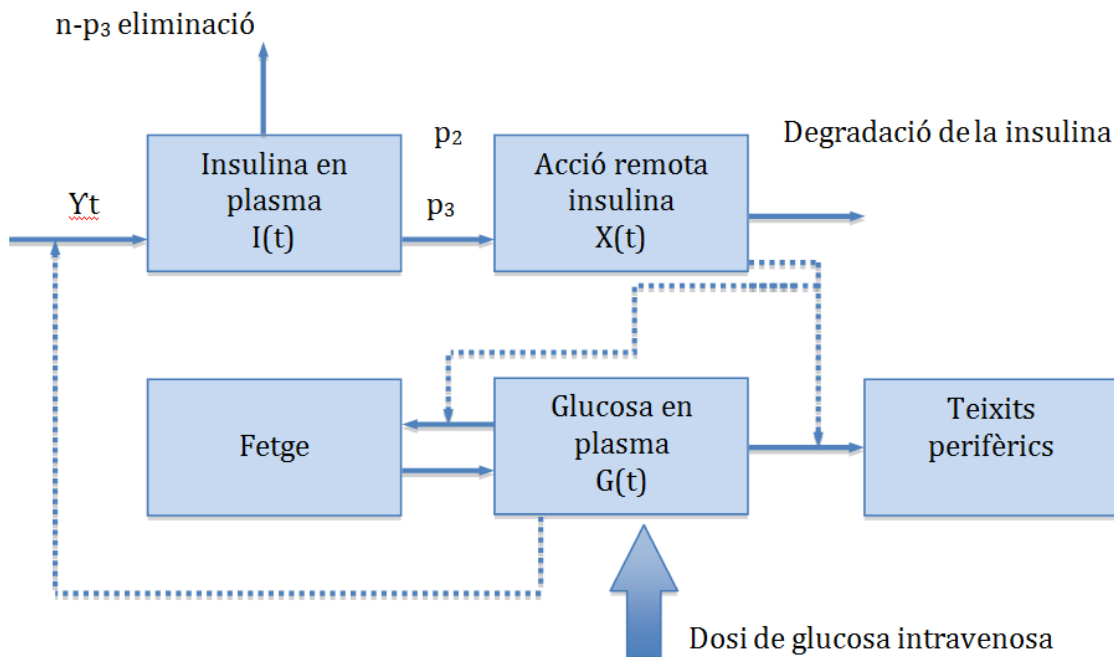


Fig. 3.3 Esquema Model Bergman.

3.4.3 Model a Matlab/Simulink

Les equacions (3.1), (3.2), (3.3) i (3.4) es poden introduir al simulador de Matlab Simulink.

El valor dels paràmetres per una persona normal, extrets de [16] són:

$G_B = 60$ [mg/dl] concentració basal de glucosa.

$I_B = 7$ [μ U/ml] concentració basal d'insulina.

$h = 79$ [mg/dl] objectiu de glucèmia pancreàtic.

$n = 0.2659$ [min⁻¹] constant de temps de la desaparició de la insulina.

$Y = 0.0039$ [(μ U/ml)/(mg/dl)-1min⁻¹] ràtio d'alliberament d'insulina pancreàtica.

$p_1 = 0.0317$ [min⁻¹] taxa d'absorció o consum perifèrica independent de la insulina.

$p_2 = 0.0123$ [min⁻¹] és la disminució de la capacitat cel·lular per captar glucosa.

$p3 = 4.92 \times 10^{-6}$ [ml/ μ Umin²] increment de la capacitat de captar glucosa, per part dels teixits insulino-dependents.

I les condicions inicials de les variables d'estat, s'han fixat en:

$G(0) = 291$ [mg/dl] valor inicial del nivell de glucosa en $t = 0$.

$I(0) = 364$ [μ U/ml] valor inicial insulina en plasma en $t = 0$.

$X(0) = 0$ [min⁻¹] capacitat de consum de glucosa dels teixits insulino-dependents

Es tracta d'un model intravenós per una persona sana. No incorpora entrades, ni de glucosa ni d'insulina.

El model, implementat en **BeMiV.mdl**, és pot observar a la figura 3.4.

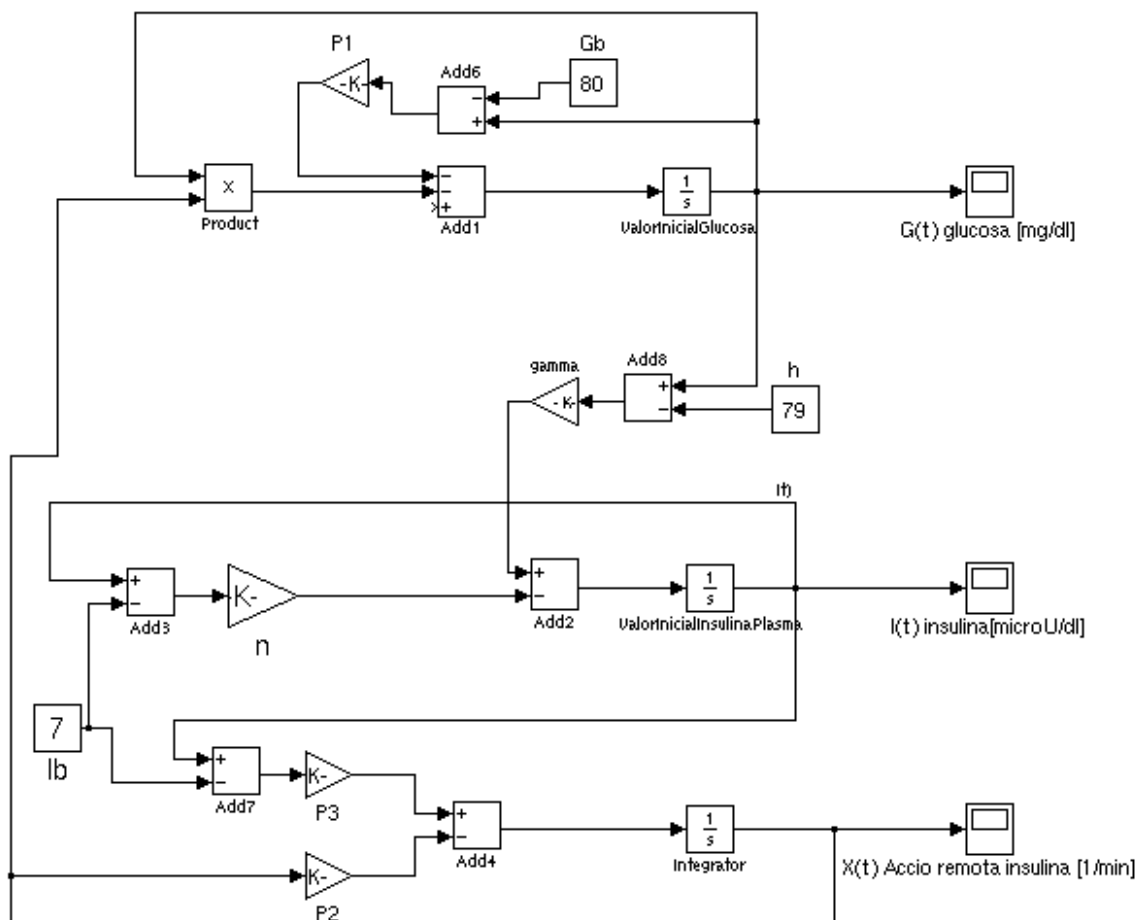


Fig. 3.4 Esquema Simulink Model Bergman.

3.4.4 Validació del model

Es tracta de verificar si el model és consistent: si les variables es comporten com s'espera, davant de les entrades i de les condicions inicials.

Des de aquest punt de vista, les entrades poder ser:

- la insulina $u(t)$, sigui per via intravenosa o subcutània
- la glucosa $p(t)$, per via intravenosa o digestiva.

Les variables d'estat:

- mesurable: la glucosa $G(t)$ en plasma, per via capil·lar o subcutània. També és la sortida del sistema.
- No mesurables:
 - la insulina en plasma $I(t)$.
 - L'acció remota de la insulina $X(t)$.

La validació confrontant les respostes amb dades reals no és possible, sense una autorització administrativa i un consentiment personal.

3.4.4.1 Model persona sana

En primer lloc, es compara la resposta temporal de les variables d'estat $G(t)$ i $I(t)$ obtingudes en una simulació de 180 minuts, amb el resultat exposat per [16].

A les figures 3.5 i 3.6 es pot comparar les corbes de $G(t)$ i $I(t)$ extretes de [16] i les obtingudes en la simulació sobre l'esquema **BeMiV.mdl**. Es pot observar la similitud de forma de la corba, en el valors estacionaris i en els temps de resposta.

La glucosa baixa des de el valor inicial $G(0) = 291$ [mg/dl] i s'estabilitza aproximadament a 60 [mg/dl], que és el valor de glucosa basal G_B . És la tendència natural del cos. Triga 44 min en baixar a 100 [mg/dl] i 100 min en arribar a 60 [mg/dl].

La concentració d'insulina baixa des de el seu valor inicial $I(0) = 364 \text{ } [\mu\text{U/ml}]$ fins al nivell basal $I_B = 7 \text{ } [\mu\text{U/ml}]$. En aquest cas, gairebé arriba a aquest valor en 30 min.

Es tracta d'un comportament fisiològic d'un cos sa, davant de la infusió de glucosa intravenosa i l'administració de tobultamida durant la prova IVGTT (concentracions de glucosa e insulina tan elevades no són normals, i responen a una situació clínica forçada).

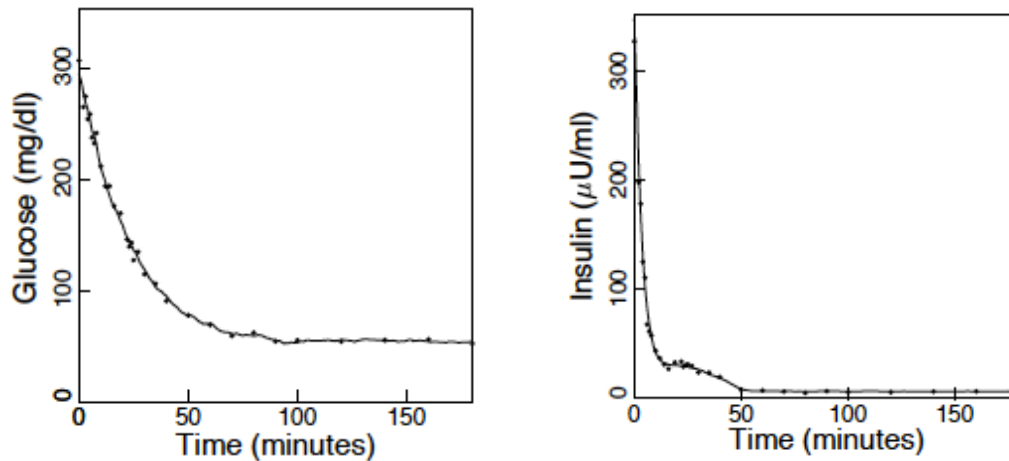


Fig. 3.5 Resposta $G(t)$ i $I(t)$ persona sana, $G_B = 60 \text{ } [\text{mg/dl}]$ amb condicions inicials $G(0) = 291 \text{ } [\text{mg/dl}]$ i $I(0) = 364 \text{ } [\mu\text{U/ml}]$. (Font: [16])

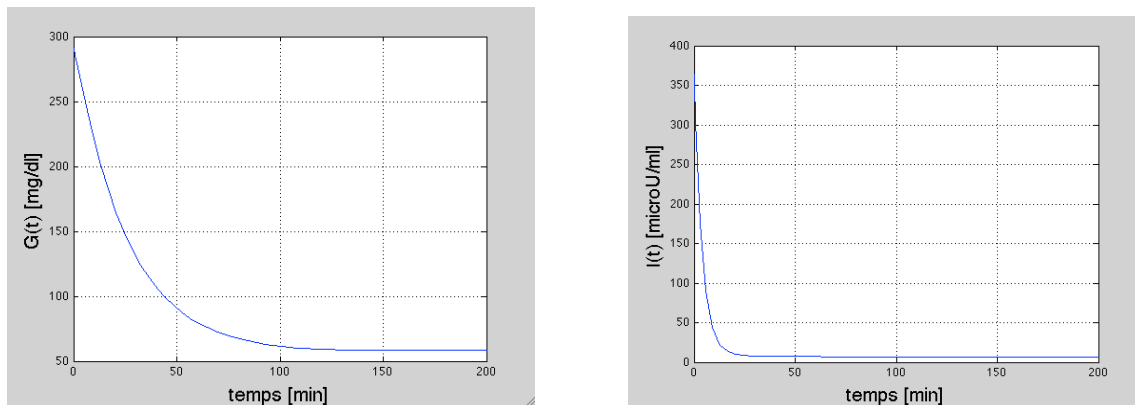


Fig. 3.6 Resposta $G(t)$ i $I(t)$ persona sana, $G_B = 60 \text{ } [\text{mg/dl}]$ amb condicions inicials $G(0) = 291 \text{ } [\text{mg/dl}]$ i $I(0) = 364 \text{ } [\mu\text{U/ml}]$ simulada a Simulink

Es poden modificar les condicions inicials per avaluar d'un mode qualitatiu el comportament.

El valor basal $G_B = 60 \text{ } [\text{mg/dl}]$ proposat per [16] és massa baix. Un valor més natural és $G_B = 80 \text{ } [\text{mg/dl}]$. Si suposem un estat postprandial, amb un valor $G(0) = 160 \text{ } [\text{mg/dl}]$ i $I(0) = 0$, a la figura 3.7 es pot comprovar que en dues hores, $G(t)$ ha baixat a $80 \text{ } [\text{mg/dl}]$.

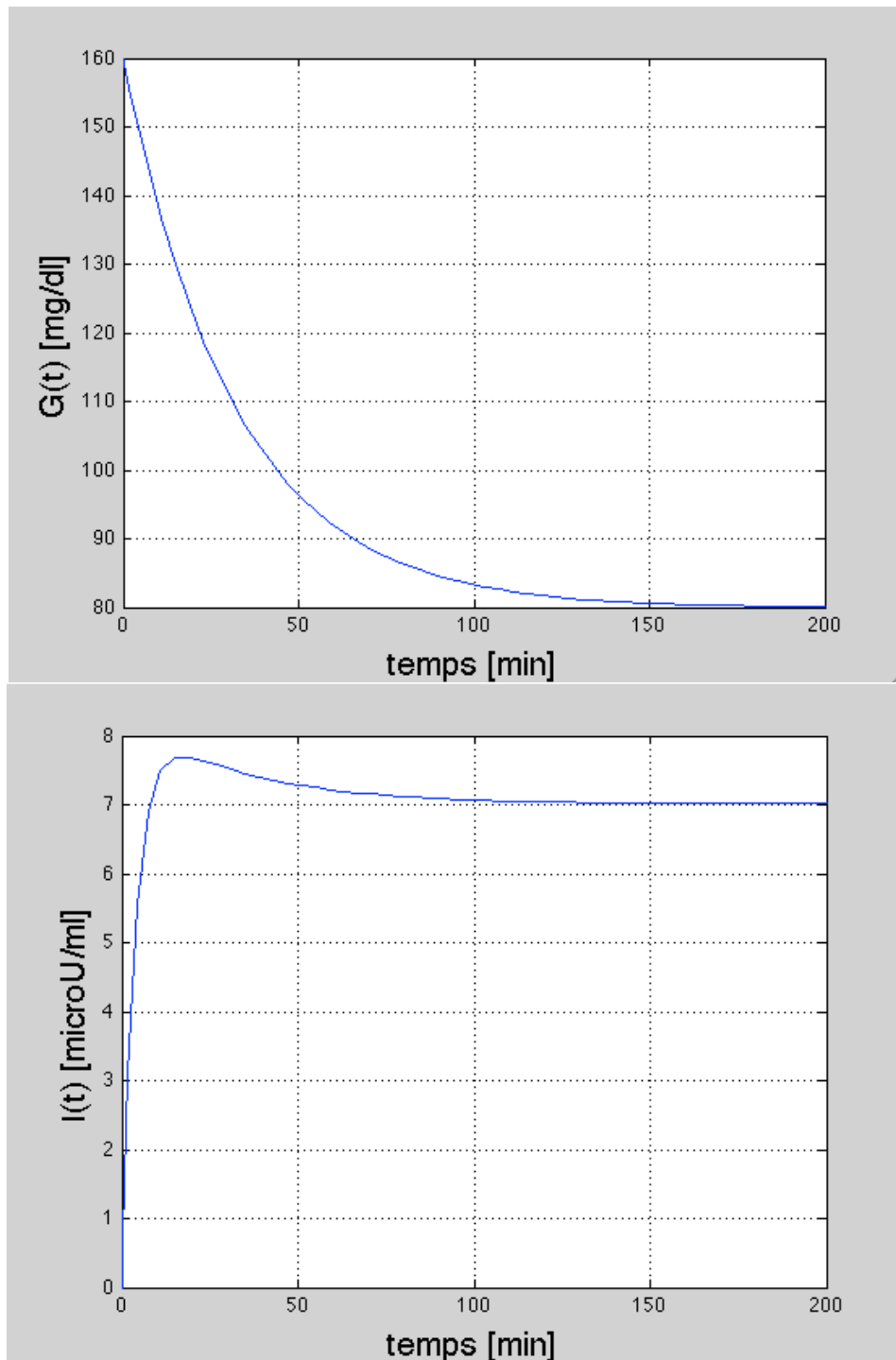


Fig. 3.7 Resposta $G(t)$ i $I(t)$ persona sana, $G_B = 80$ [mg/dl] amb condicions inicials $G(0) = 160$ [mg/dl] i $I(0) = 0$ [μU/ml].

Ara, si es parteix de $G(0) = 70$ [mg/dl] i $I(0) = 0$, hi ha un alliberament de glucosa que fa que la concentració tendeixi cap al nivell basal de 80 [mg/dl] i la insulina tendeix igualment al nivell basal de 7 [μU/ml], arribant a un estat d'equilibri, com es pot observar a la figura 3.8.

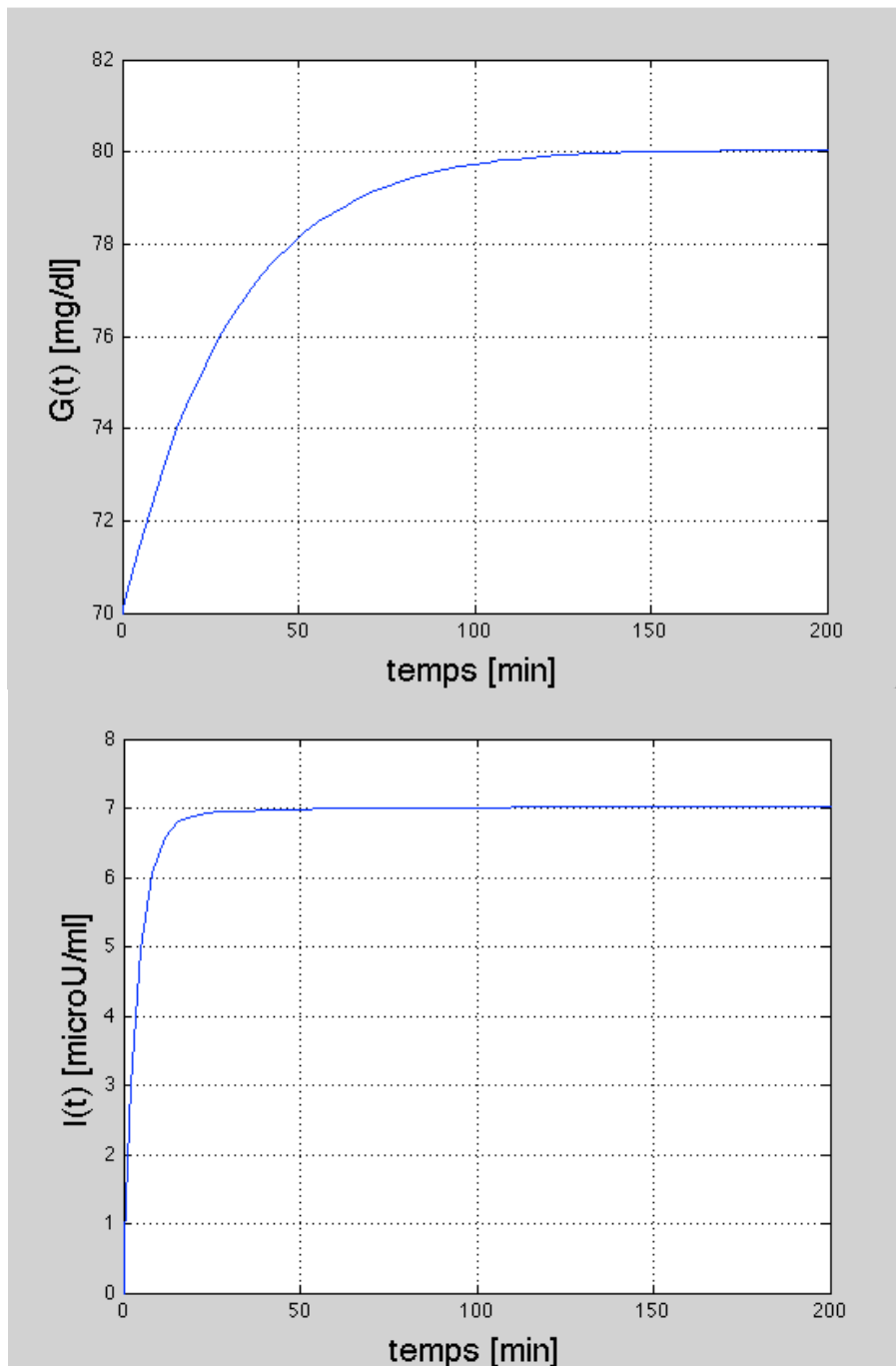


Fig. 3.8 Resposta $G(t)$ i $I(t)$ persona sana, $G_B = 80$ [mg/dl] amb condicions inicials $G(0) = 70$ [mg/dl] i $I(0) = 0$ [μ U/ml].

3.4.4.2 Model per DM1

En una persona diabètica, el model general, les equacions (3.1), (3.2) i (3.3) queda modificat de la següent manera:

$$\dot{G}(t) = -p_1(G(t) - G_B) - X(t)G(t) + p(t) \quad (3.7)$$

$$\dot{X}(t) = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_B) \quad (3.8)$$

$$\dot{I}(t) = -n(I(t) - I_B) + \frac{u(t)}{V_I} \quad (3.9)$$

On: $u(t)$ és l'entrada d'insulina exògena

$p(t)$ és l'entrada de glucosa exògena.

Com que $Y=0$, el terme $Y(G(t)-h)$, que representa la secreció pancreàtica d'insulina, és nul [3]. Hi ha autors que consideren que per descriure amb major fidelitat un pacient DM1, el paràmetre p_1 també ha de ser zero o un valor molt petit [8], fora del rang d'una persona normal $[0.001-0.003][\text{min}^{-1}]$. Això expressa una capacitat reduïda de consumir glucosa per part dels teixits insulino-independents. Però mal que bé, aquest mecanisme de reducció de glucosa funciona. La insulina basal, I_B desapareix.

Escollim un valor $p_1 = 0.004$, amb $G(0) = 291$ [mg/dl] i $I(0) = 0$ [$\mu\text{U/ml}$].

A la figura 3.9 es pot observar que ara el valor baixa molt poc a poc, respecte a una persona sana. Després de tres hores, el valor encara està per sobre de 180 [mg/dl]. La insulina endògena és nul·la en tot moment. Estem davant d'un DM1.

3.4.5 Variabilitat interpersonal

En aquest cas s'ha escollit p_1 de forma arbitrària, amb l'única condició de que estigui per sota del rang considerat no patològic.

S'ha de tenir en compte que és un paràmetre personal, que varia entre dues persones diferents, sanes o afectades per DM1. La captació de glucosa dels teixits independents de la insulina, és diferent a cada persona. És el paràmetre S_G , que defineix la capacitat que té la glucosa per suprimir la generació de glucosa hepàtica i afavorir la seva captació perifèrica, fent un efecte d'aclariment de la glucosa plasmàtica. De fet l'objectiu de la prova de la tolerància a la glucosa IVGTT és la seva identificació, juntament amb els paràmetres p_2 i p_3 , que dividits, donen la sensibilitat a la insulina S_I .

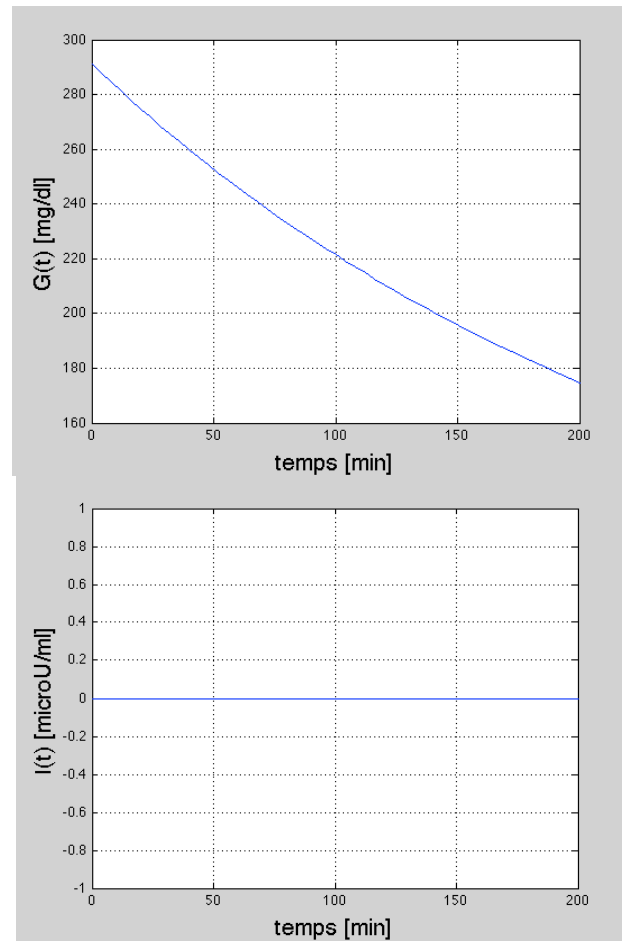


Fig. 3.9 Resposta $G(t)$ i $I(t)$ en DM1, amb condicions inicials $G(0) = 291$ [mg/dl] i $I(0) = 0$ [μ U/ml].

Des de el principi s'ha sospitat que la millor opció potser consisteix en fer el model i el control a mida del pacient, com ara unes ulleres específiques per cada parell d'ulls.

Si es fa una identificació personalitzada dels paràmetres p_1 , p_2 i p_3 del pacient, llavors, el model s'ajustarà millor a les característiques personals.

A mode d'exemple, es pot fer la comparació entre dos pacients 'in-silico', el primer amb els següents paràmetres:

$$G_B = 80 \text{ [mg/dl]}$$

$$I_B = 7 \text{ [}\mu\text{U/ml]}$$

$$h = 79 \text{ [mg/dl]}$$

$$n = 0.2659 \text{ [min}^{-1}\text{]}$$

$$Y = 0.0039 \text{ [}(\mu\text{U/ml})/(\text{mg/dl})\text{-1min}^{-1}\text{]}$$

$$p_1 = 0.0317 \text{ [min-1]}$$

$$p_2 = 0.0123 \text{ [min-1]}$$

$$p_3 = 4.92 \times 10^{-6} \text{ [ml/ } \mu\text{Umin}^2\text{]}$$

I les condicions inicials de les variables d'estat, s'han fixat en:

$$G_0 = 250 \text{ [mg/dl]} \text{ valor inicial del nivell de glucosa en } t=0.$$

$$I_0 = 20 \text{ [}\mu\text{U/ml]} \text{ valor inicial insulina en plasma en } t=0.$$

$$X_0 = 0 \text{ [min-1]} \text{ capacitat de consum de glucosa dels teixits insulino-dependents}$$

I el segon pacient en el que només canvia el $p_1 = 0.011 \text{ [min-1]}$.

La simulació comparativa feta amb **BeMiVdoble.mdl**, mostra a la figura 3.10, una evolució diferent de $G(t)$, on un dels sistema-pacient baixa a 150 [mg/dl] 45 minuts abans que l'altre.

Un altre factor que és específic de cada persona, és el pes. El pes determina el valor de V_I , la mida de compartiment d'insulina, on es diluiran les futures infusions d'insulina exògena que es proposaran. Segons [37] $V_I = 0.1412 \text{ l/kg}$ de pes l'individu.

Igualment, V_G , la mida del compartiment de glucosa es calcula, segons [37] com $V_G = 0.22 \text{ l/kg}$.

Cada persona té una sensibilitat diferent a la glucosa i a la insulina, ja estigui sana o afectada per DM1 o DM2. És per això que es fan els tests de tolerància i s'identifiquen els paràmetres.

Hi ha pacients DM1 que s'injecten 0.5 UI (unitats d'insulina estàndard), per kg i dia. D'altres necessiten 1 UI kg/dia o més.

Hi ha persones que tenen una forta tendència a l'obesitat. Se sap que l'obesitat patològica està relacionada amb disfuncions en la dinàmica de la glucosa i la insulina.

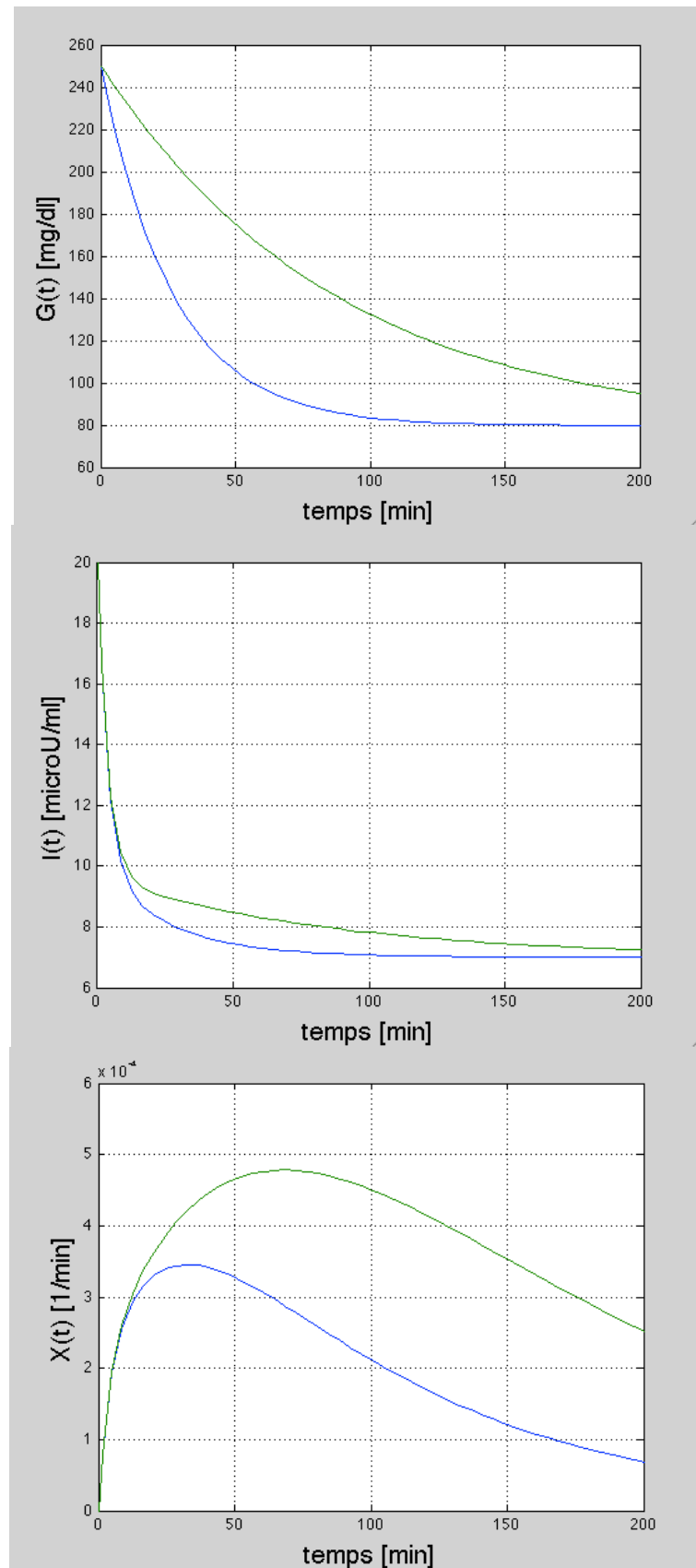


Fig. 3.10 Resposta $G(t)$, $I(t)$ i $X(t)$ per 2 pacients diferents. $G(0) = 250[\text{mg/dl}]$ i $I(0) = 20[\mu\text{U/ml}]$.

3.4.6 Variabilitat intrapersonal

He aquí un altre font de variabilitat paramètrica. Les persones estem sotmesos a cicles circadians i diferents estats que afecten a la dinàmica de la glucosa. Això vol dir que la sensibilitat a la insulina i a la glucosa d'una persona pot variar en diferents moments.

Intuïtivament es pot entendre que un nivell alt i/o sostingut d'activitat física afecta i molt a la concentració de glucosa. Un maratonista pot sofrir una hipoglucèmia. Els diabètics DM2 fan servir l'exercici com a part de la seva teràpia. Els DM1 han de tenir molt en compte l'exercici efectuat o previst en calcular les dosis d'insulina. Durant les 2-8 hores posteriors a un exercici fort, hi ha una recàrrega del glucògen muscular que extreu glucosa del torrent sanguini.

També es pot suposar que un adult és força predictable en la seva activitat, respecte d'un nen.

Ja hem vist que el cos no té el mateix comportament durant les primeres hores de la matinada que la resta del dia, el que es va definir com a efecte Alba.

Una malaltia comuna, com ara la grip, que provoqui febre, modifica força els nivells de glucosa.

El cos no reacciona igual en un ambient fred que un ambient molt càlid i humit.

L'alimentació és potser un dels factors més importants a considerar. Tots els diabètics han de seguir una dieta estricta en quan a la quantitat de hidrats de carboni (HC).

Es tracta sempre d'una dieta pautada on es calculen les racions de HC de cada àpat i la dosi d'insulina per contrarestar la ingesta, en el cas de DM1 o DM2.

Tan important com la quantitat de HC ingerits és el tipus. Diferents aliments tenen un índex glucèmic diferent, que redunda en una velocitat d'absorció gàstrica diferent i en elevacions del nivell de glucosa en sang diferents. No és el mateix menjar pa, arròs o patates, que lleties.

A la glucosa pura se li assigna un índex glucèmic 100. A partir d'aquí, és una gradació decreixent. Aliments com l'arròs o la pasta tenen elevats índex glucèmics mentre que els

Producte	IG	Producte	IG
<i>Pans i rebosteria</i>		<i>Llegums</i>	
pa "baguette"	95	Pèsol	39
dónut	76	Mongeta	29
pa blanc	73	Cigrons	28
croissant	67	Llenties	26
pa integral	51	Soia	18
pa multicereales	43	Cacauet	14
<i>Sucs i fruites</i>		<i>Verdures i hortalisses</i>	
Suc taronja	50	Remolatxa	64
Suc dinva	46	Patata	50
Suc poma	40	Pastanaga	30
Pinva	58	<i>Arròs</i>	
Albercoc	57	baix en amilosa	83-88
Kiwi	53	Blanc	64
plàtan	52	de gra llarg	56
Raïm	46	alt en amilosa	56
Préssec	42	Bru	55
Taronja	42	Integral	34
Pera	38	<i>Sucres i substituïts</i>	
Poma	38	Glucosa	99
Cirera	22	Sacarosa	68
<i>Pasta</i>		Mel	55
tallarines	47	Fructosa	19
macarrons	47	Xilitol	8
Espaguetis	38	Lactitol	3

Taula 3.3 Valors de l'índex glucèmic, fent servir com a patró la glucosa. (Font: [46])

cigrons el tenen mitjà i l'enciam el te molt baix. Això vol dir, que encara que es mengi les mateixes racions de HC dos productes diferents, l'efecte sobre el sucre en sang serà significativament diferent. La taula 3.3 mostra l'índex glucèmic dels aliments més comuns.

Totes aquestes qüestions són de difícil quantificació. Al final, es traduiran en una variació dels paràmetres, per una mateixa persona. Un control robust hauria de ser capaç de tenir una resposta acceptable (sense hipoglucèmies) davant de certs percentatges de variació dels paràmetres del model.

En els objectius d'aquest TFG està el control nocturn. Això permet acotar les condicions personals de contorn, facilitant l'ajust d'un controlador:

- No hi ha ingesta d'aliments.
- No hi ha esforç físic previst.
- Els possibles cicles circadians queden acotats a les hores de la nit.

D'altra banda caldrà tenir molt en compte l'activitat física prèvia i la concurrència de qualsevol malaltia comuna.

3.4.7 Model subcutani SC-SC

El model mínim és intravenós. Està basat en el test de tolerància IVGTT, en el qual la infusió de glucosa, i les mesures d'insulina i de glucosa en sang es fan directament en el torrent sanguini. Això vol dir que l'efecte de la insulina injectada es pràcticament immediat, i la mesura de la concentració de glucosa també.

Això pot tenir interès en un ambient hospitalari, per controlar malalts crítics en UCI. Però el futur pàncrees artificial no pot fer servir aquest mètode. La via intravenosa és impracticable en ambient ambulatori.

Els pacients DM1 s'injecten insulina a la capa subcutània. L'hormona ha de travessar diferents teixits fins arribar a la seva diana, lo qual implica un retard important. Els fabricants d'insulines donen uns temps d'inici d'acció força imprecisos. Una insulina

ràpida, triga en iniciar el seu efecte uns 10 - 30 minuts, però el temps efectiu és variable, en funció de la persona i de la zona de punxada. No és el mateix fer-ho al braç que al abdomen.

Per modelar aquest efecte, en l'entrada de insulina es situarà un retard pur, de 30 minuts, al esquema de Simulink. L'equacion (3.9), incorpora una entrada de control $u(t)$, per on s'aplica la insulina exògena.

D'altra banda, els mesuradors de glucosa en continu CGM fan la seva mesura en el teixit intersticial de la capa subcutània. No és una mesura directa en sang, però hi ha una correlació. Una vegada més incorpora un retard, que s'estima en 15 minuts.

3.4.8 Propietats matemàtiques del model DM1 SC-SC

El model, format per tres equacions diferencials ordinàries no lineals, descriu la cinètica de la glucosa en un sol compartiment, i un altre compartiment per la insulina [34].

La no linealitat ve de que te un terme on es multipliquen dues variables d'estat. A partir d'un sistema no lineal, no es pot obtenir la representació de les matrius A, B, C i D directament. Però és possible obtenir una representació equivalent linealitzat en un punt de treball o punt d'equilibri establert.

3.4.8.1 Linealització

L'esquema **BeMlinealiza1E3S.mdl**, mostrat a la figura 3.11, te el format per fer la linealització del sistema, utilitzant la funció de MATLAB **linmod()**. Els paràmetres estan extrets de [16], amb modificacions, per adaptar-ho a un DM1. S'escull com a punt de treball $G(t) = 100$ [mg/dl], que seria un valor desitjable en tot moment. No hi ha insulina pancreàtica, per tant apliquem una entrada $u(t) = 1$ UI, per fer evolucionar el sistema.

$$G_B = 80 \text{ [mg/dl]}$$

$$I_B = 0 \text{ [}\mu\text{U/ml]}$$

$$h = 79 \text{ [mg/dl]}$$

$$n = 0.2659 \text{ [min-1]}$$

$$Y = 0 \text{ [}(\mu\text{U/ml})/(\text{mg/dl})\text{-1min-1]}$$

$$p1 = 0.0001 \text{ [min-1]}$$

$$p2 = 0.0123 \text{ [min-1]}$$

$$p3 = 4.92 \times 10^{-6} \text{ [ml/ } \mu\text{Umin}^2]$$

I les condicions inicials de les variables d'estat, s'han fixat en:

$G0 = 130 \text{ [mg/dl]}$ valor inicial del nivell de glucosa en $t=0$.

$I0 = 0 \text{ [}\mu\text{U/ml]}$ valor inicial insulina en plasma en $t=0$.

$X0 = 0 \text{ [min-1]}$ capacitat de consum de glucosa dels teixits insulino-dependents

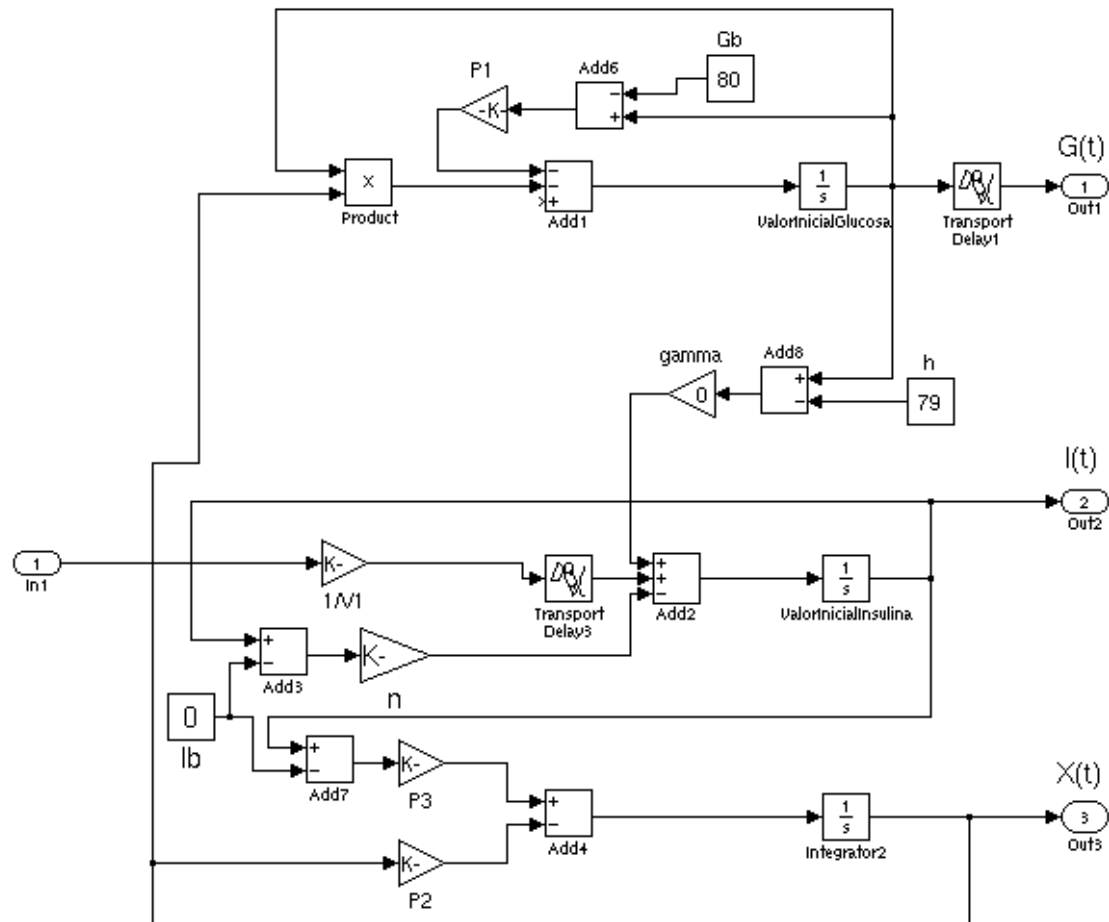


Fig. 3.11 Esquema model Bergman DM1 *BeMlinialtza1E3S.mdl*

```
>> [A,B,C,D]=linmod('BeMlinealitzat1E3S',[0 0 100],0)
```

$$A = \begin{bmatrix} -0.2659 & 0 & 0 \\ 0 & -0.0123 & 0 \\ 0 & -100 & -0.0001 \end{bmatrix} \quad C = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} -0.0833 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad D = [0]$$

L'esquema **BeMcomparaLineal_NoLineal.mdl**, mostrat a la figura 3.12, fa la comparació entre els dos sistemes. Conté el model no lineal i un bloc d'estat on s'informen les matrius A, B, C i D calculades, així com les condicions inicials [0 0 130].

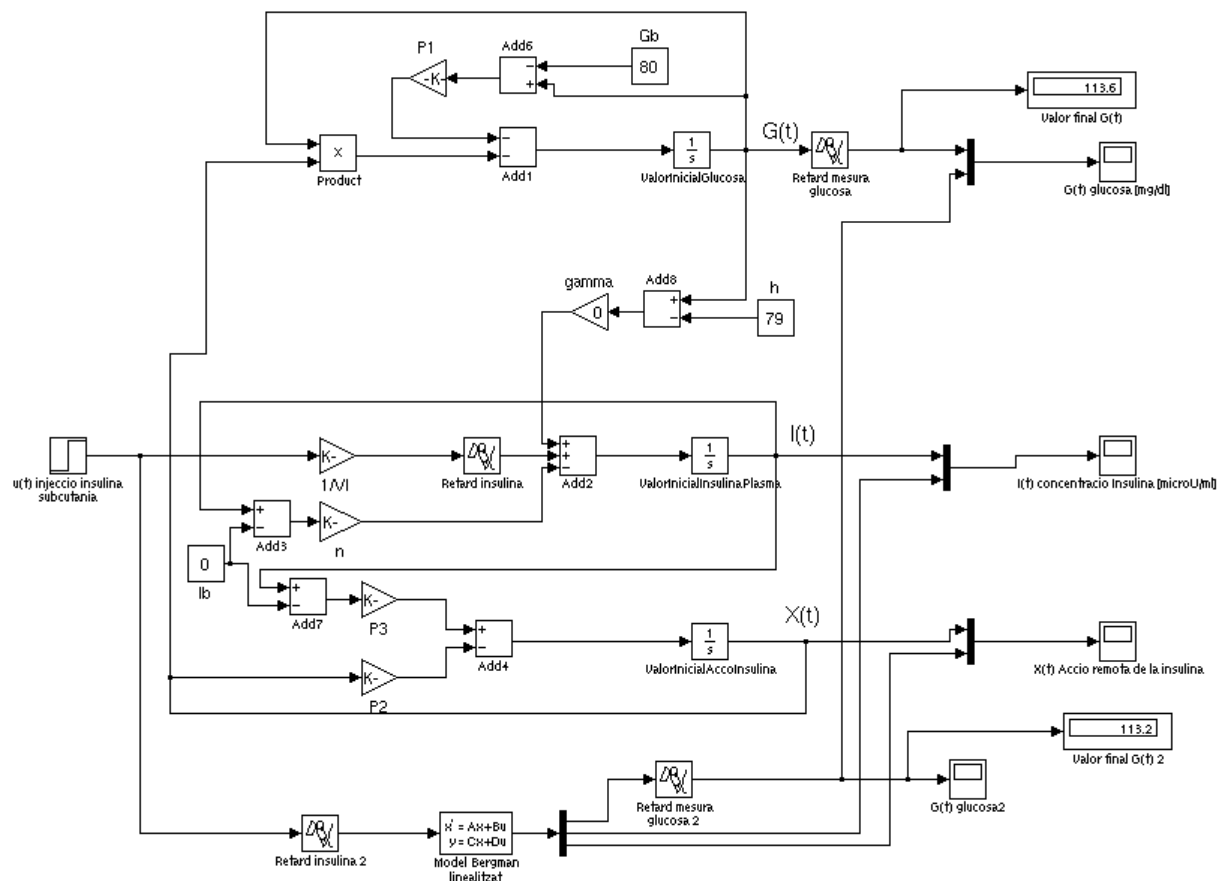


Fig. 3.12 Esquema **BeMcomparaLineal_NoLineal.mdl**.

La figura 3.13 mostra la comparativa entre el sistema no lineal i el sistema linealitzat. La resposta $G(t)$ del sistema linealitzat s'ajusta plenament a la corba original. El valor final baixa de 113.6 a 113.2 [mg/dl], lo qual suposa un error estacionari del 0.35 %. Estem al prop del punt de treball.

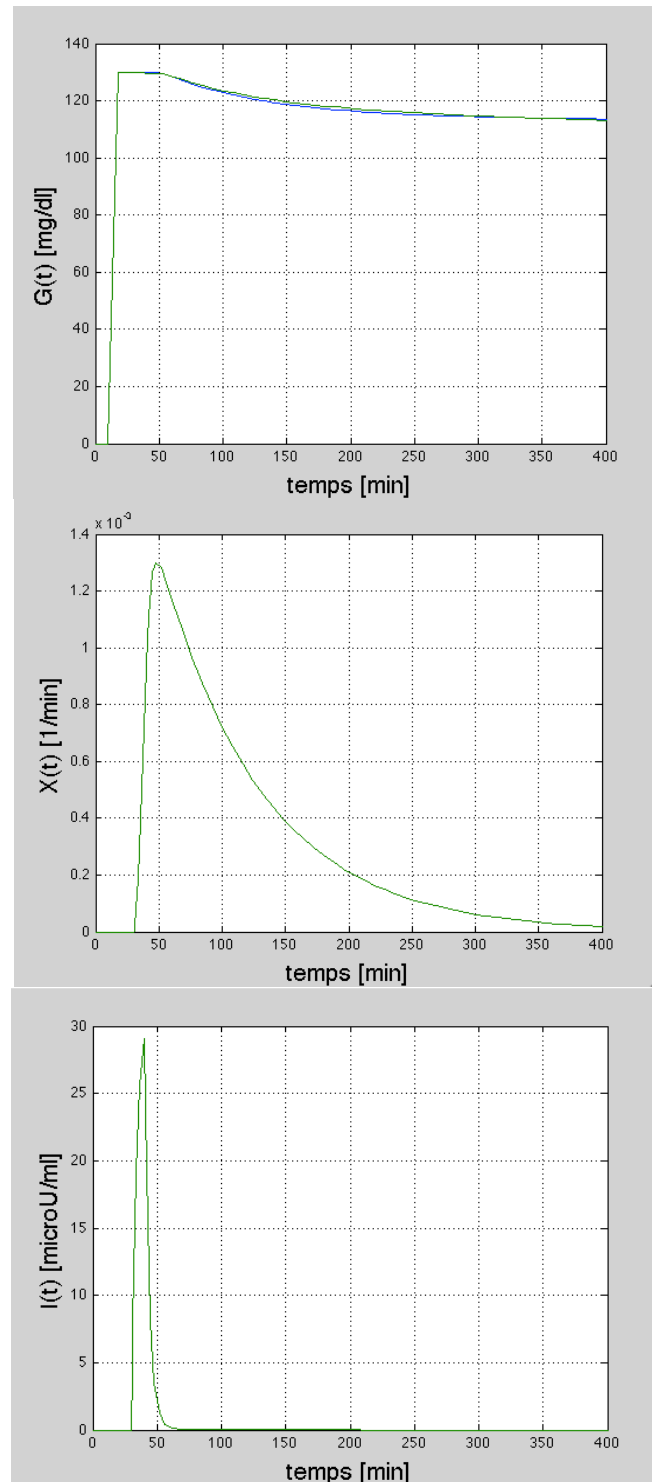


Fig. 3.13 Comparativa resposta model Bergman DM1lineal i no lineal a prop del punt de treball.

Si ens allunyem del punt de treball i fem, per exemple, $G(0) = 230$ [mg/dl], el valor final varia entre 198.7 i 209.4 [mg/dl], un 5.3 %. La figura 3.14 mostra com ara la resposta és diferent.

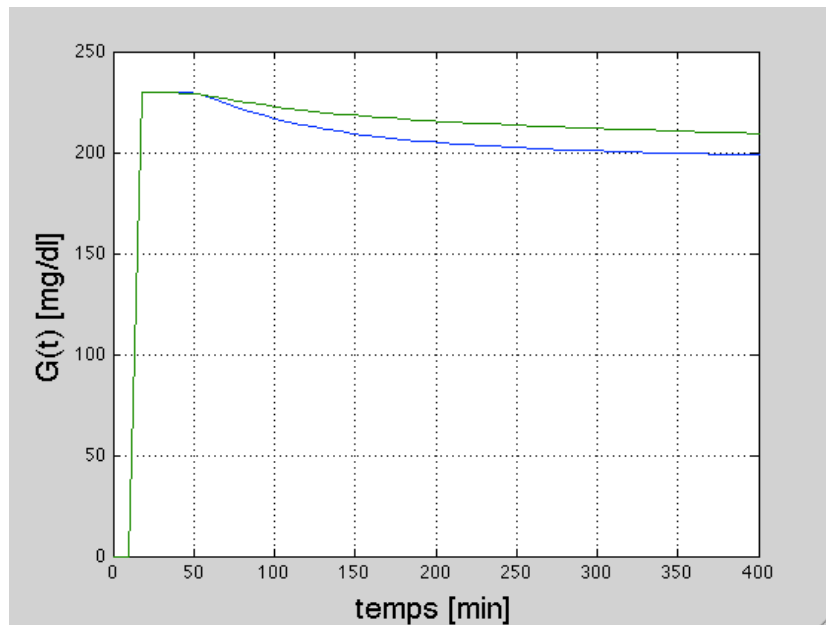


Fig. 3.14 Comparativa resposta model Bergman DM1 lineal i no lineal lluny del punt de treball.

3.4.8.2 Controlabilitat

Des de un punt de vista de la teoria de control, interessa saber si el sistema és controlable.

Considerant el sistema:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{B}\mathbf{u} \quad (3.10)$$

$$\mathbf{y} = \mathbf{C}\mathbf{x} + \mathbf{D}\mathbf{u} \quad (3.11)$$

on \mathbf{A} té una dimensió $n \times n$ i \mathbf{B} $n \times 1$.

Per un sistema amb entrada única i sortida única, la matriu de controlabilitat és:

$$\mathbf{P} = [\mathbf{B} \ \mathbf{A}\mathbf{B} \ \mathbf{A}^2\mathbf{B} \ \dots \ \mathbf{A}^{n-1}\mathbf{B}] \quad (3.12)$$

El sistema serà controlable si el determinant de la matriu de controlabilitat \mathbf{P} és diferent de zero.

Per verificar si el sistema és controlable, partint de **BeMlinealitza.mdl**, s'obtenen les matrius A,B,C,D del sistema linealitzat, en el punt de treball.

```
>> [A,B,C,D]=linmod('BeMlinealitza1E3S',[0 0 100],0)
```

```
>> BeM=ss(A,B,C,D), es crea el sistema d'estat.
```

```
>> Pc=ctrb(BeM), s'obté la matriu de controlabilitat
```

```
>> det(Pc) = 1.4x10-12 ≠ 0
```

Per tant el sistema és controlable.

3.4.8.3 Observabilitat

Considerant un sistema amb una entrada i una sortida,

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{B}\mathbf{u} \quad (3.13)$$

$$\mathbf{y} = \mathbf{C}\mathbf{x} \quad (3.14)$$

on \mathbf{C} és un vector fila $1 \times n$ i on \mathbf{x} és un vector columna $n \times 1$, el sistema és observable si el determinant de la matriu d'observabilitat \mathbf{P}_0 és diferent de zero.

$$\mathbf{P}_0 = \begin{bmatrix} \mathbf{C} \\ \mathbf{C}\mathbf{A} \\ \vdots \\ \mathbf{C}\mathbf{A}^{n-1} \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

```
>> C=[C(1,1) C(1,2) C(1,3)]
```

```
>> D=[0]
```

```
>> BeM=ss(A,B,C,D)
```

```
>> Po=obsv(BeM), s'obté la matriu de controlabilitat
```

```
>> det(Po) = -0.0492 ≠ 0
```

Per tant el sistema és observable.

3.4.8.4 Estabilitat. Equació característica

L'estabilitat d'un sistema de variable d'estat només depèn dels valors propis de la matriu A . Per que sigui estable, els valors propis han de tenir part real negativa al pla s .

Les arrels de l'equació característica del sistema:

$$\lambda(s) = \det(sId - A) = 0 \quad (3.16)$$

$$\lambda(s) = s^3 + 0.27878 s^2 + 0.0033 s + 3.27 \times 10^{-07} \quad (3.17)$$

$$\lambda(s) = (s + 0.2664)(s + 0.0123)(s + 0.0001) \quad (3.18)$$

Totes les arrels del sistema en llaç obert estan ubicades a la part esquerra del pla s i per tant el sistema és estable intrínsecament.

4. Control PID

4.1 PID en s

La primera estructura de control que s'ha simulat ha estat un PID paral·lel, mostrat a la figura 4.1:

$$C(s) = [K_p + \frac{K_I}{s} + K_D \left(\frac{Ns}{s+N} \right)] \quad (4.1)$$

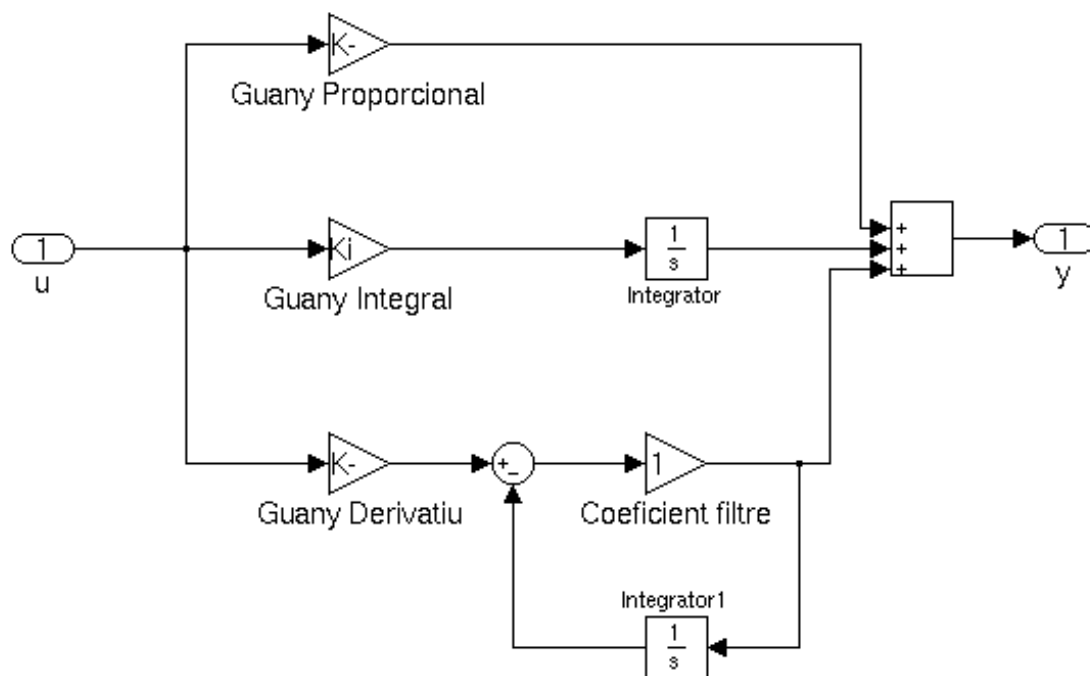


Fig. 4.1 Esquema PID paral·lel en s
(Font: [47])

Per seleccionar les constants del PID, s'ha fet servir la capacitat d'autosintonització de Simulink. Es poden escollir els requeriments de disseny i el sintonitzador automàticament calcula el guany corresponent. Inicialment es tria un temps de resposta 200 minuts. Després de diverses proves, les constants del controlador escollides són:

$$K_p = 0.28 \quad K_I = 2.017e-05 \quad K_D = 18.41 \quad N = 0.0843$$

L'esquema **ComparaBeMpidPacients.mdl** (figura 4.2) implementa 2 pacients amb els paràmetres interns de [16], en principi exactament iguals. Això es fa així per que des d'ara en endavant es faran comparatives entre diferents estats d'un mateix pacient. Es a dir, s'aniran modificant els paràmetres interns del model per analitzar les diferències davant una "foto fixa" que suposa uns paràmetres que no canvien. Els paràmetres p_1 , p_3 , $G(0)$, s'informen per línia de comandament de MATLAB, i això actualitza automàticament el bloc **ModelBeMScSc**. En canvi p_1 i p_3 no es modifiquen en **ModelBeMScSc1**.

Inicialment fem $p_1 = 0$, $p_3 = 4.29\text{e-}06$ [ml/ μUmin^2] i $G(0) = 250$ [mg/dl].

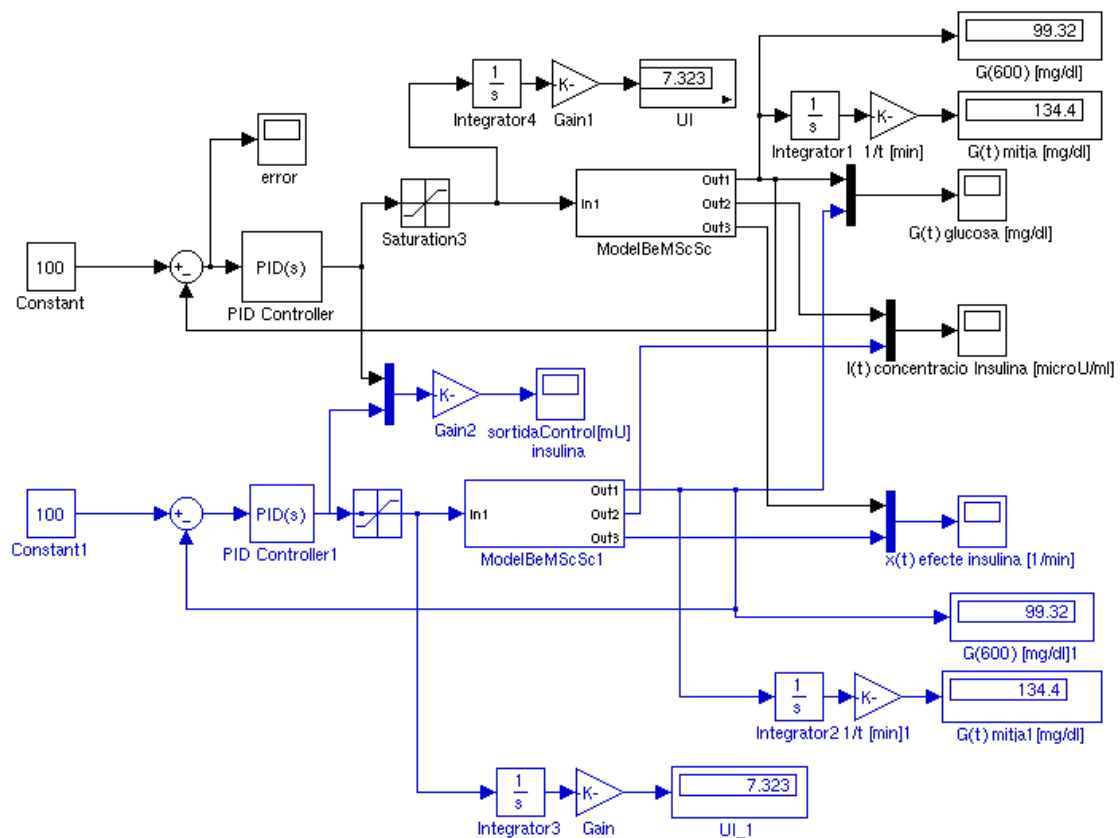


Fig. 4.2 Esquema **ComparaBeMpidPacients.mdl**

L'esquema comptabilitza la quantitat d'insulina injectada en unitats d'insulina (UI). Incorpora un saturador, per rebutjar les propostes de sortida de control negatives. No te sentit físic injectar insulina negativa. Es fa l'integral de la sortida de control. En l'exemple, s'han injectat 7.3 UI, de forma distribuïda segons la corba adjunta.

La figura 4.3 mostra com $G(t)$ evoluciona des de el valor inicial $G(0) = 250$ fins aproximadament el valor $G(600) = 100$ [mg/dl]. Es pot veure que no hi ha hipoglucèmies. En cap cas el valor de $G(t)$ baixa per sota de 80 [mg/dl]. Això és així en tot el rang de treball requerit de $G(t)$ [110 ÷ 400][mg/dl]. Per tant s'acompleix l'especificació de la seguretat, tal i com es va dir al punt "4. Objectius i especificacions tècniques" de l'avantprojecte.

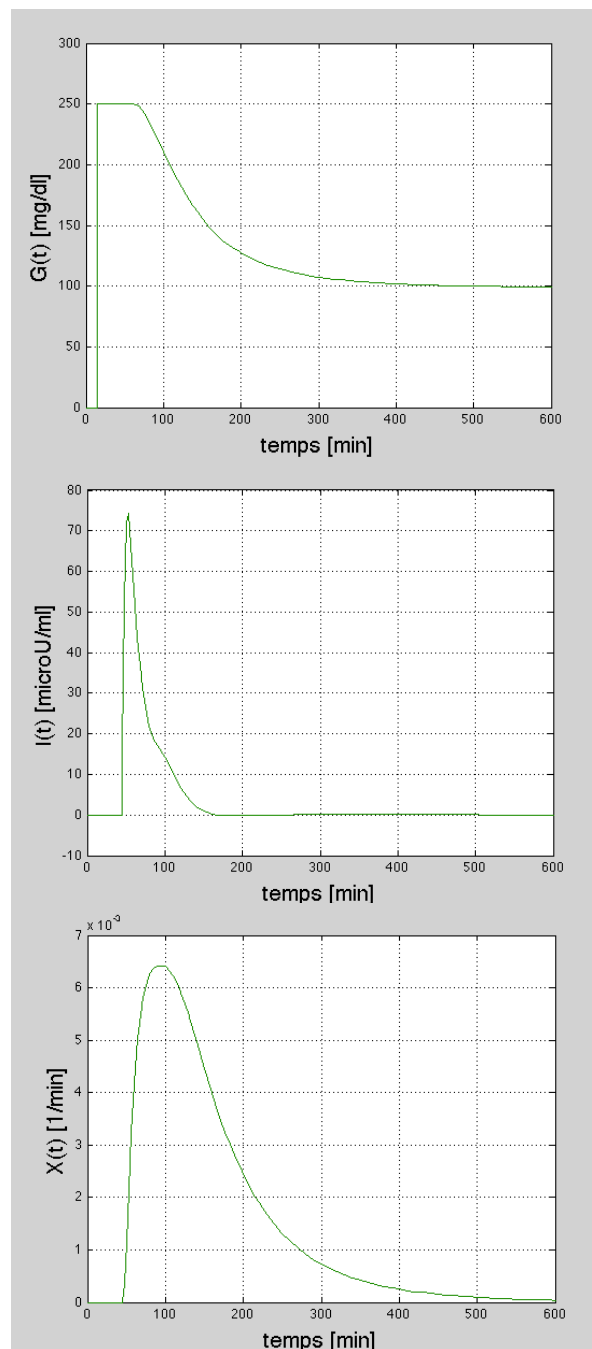


Fig. 4.3 Resposta temporal PID en s

Es calcula la mitjana de la $G(t)$. Això dona un valor objectiu de la bondat de l'acompliment del controlador. En aquest cas la mitjana és de 134.4 [mg/dl]. Si es suposés que aquesta mitjana es pogués mantenir nit i dia durant 12 setmanes, i segons la correlació de la taula 3.2, es tindria una hemoglobina glucosilada HbA1c de 6.3 %, un resultat excel·lent, si es té en compte que l'objectiu de seguretat per un pacient de DM1 és intentar no sobrepassar el 7 %. Acompleix la segona especificació: disminuir la probabilitat de complicacions a llarg termini.

4.4.1 Variació de paràmetres

S'ha verificat que el control PID regula correctament, sense hipoglucèmies, en tot el rang de treball, sense comprometre la seguretat.

Encara que el model reflecteix de forma raonable el comportament del sistema, amb tota probabilitat les condicions del sistema s'aniran modificant d'un dia per l'altre. Aquestes modificacions poden fer que el control no es comporti de forma adequada.

Ara s'intentaran identificar alguns factors que modifiquin aquest comportament i relacionar-los amb els paràmetres del model. Es verificarà dintre de quin marge de variació dels paràmetres el control és segur. El fet de dissenyar un controlador nocturn, simplifica les qüestions a tenir en compte.

També pot passar que algunes de les decisions de control preses es puguin modificar per millorar el rang de variació dels paràmetres interns de model en el qual el sistema serà segur.

4.1.2 Esforç físic

L'esforç físic és una de les activitats més habituals per qualsevol persona i de més fort impacte en la dinàmica de la glucosa.

Suposem que el pacient ha fet un esforç físic important de llarga durada, durant el dia. Per tant és de preveure una recàrrega muscular en les hores posteriors, durant la nit. Els múscles absorbiran glucosa del torrent sanguini durant hores, per fer glicogen. D'alguna manera, el cos es comportarà diferent. Ara, amb la mateixa quantitat d'insulina, baixarà més la glucosa. Això es tradueix en una variació dels paràmetres del model.

La qüestió és: dintre de quin rang de variació, i de quins paràmetres, el controlador podrà regular sense provocar hipoglucèmies?

4.1.2.1 Sensibilitat a la insulina

Es pot interpretar que en un organisme que ha estat exposat a un esforç físic de llarga durada, és més sensible a la insulina. Aquest paràmetre està modelitzat amb $S_I = p_3/p_2$, definit com la sensibilitat a la insulina en el test IVGTT.

El paràmetre p_3 modela la capacitat de captar glucosa pels teixits insulínol independents (veure apartat 3.4.2).

Per simulació, s'ha pogut comprovar que el controlador treballa amb seguretat dintre d'un marge d'increment del 10 % d'aquest paràmetre, partint d'un valor de $p_3 = 4.92 \times 10^{-6}$ [ml/ μ Umin²], pel rang $G(0)$ [120-350][mg/dl].

A la figura 4.4 es pot observar que per p_3 incrementat un 10%, $G(600) = 93$ [mg/dl] per $G(0) = 250$ (corba blava). $I(t)$ pràcticament no varia i el que es modifica es $X(t)$. La mateixa quantitat d'insulina produeix un efecte més gran. La quantitat d'insulina proposada pel controlador ha baixat a 7.09 UI.

4.1.2.2 Increment de consum perifèric de glucosa

Un altre efecte que es produeix és una augment del consum perifèric de glucosa, independent de la insulina, modelitzat pel paràmetre p_1 (veure apartat 3.4.2). El

controlador és capaç de regular amb seguretat en un rang $p1=[0.000\div0.00025]$ ($p3= 4.92e-06$ [ml/ μ Umin²], restablert al valor inicial).

La figura 4.5 compara la resposta modificant $p1$ a 0.00025. Per $G(0) = 250$ [mg/dl] el valor final és $G(600) = 88.6$ [mg/dl]. Es pot veure que la variació de $p1$ no modifica la resposta de $I(t)$ ni de $X(t)$. Es un consum independent de la insulina. La proposta d'infusió d'insulina del controlador és ara $u(t) = 7.05$ UI. Amb menys insulina es produeix una baixada més pronunciada.

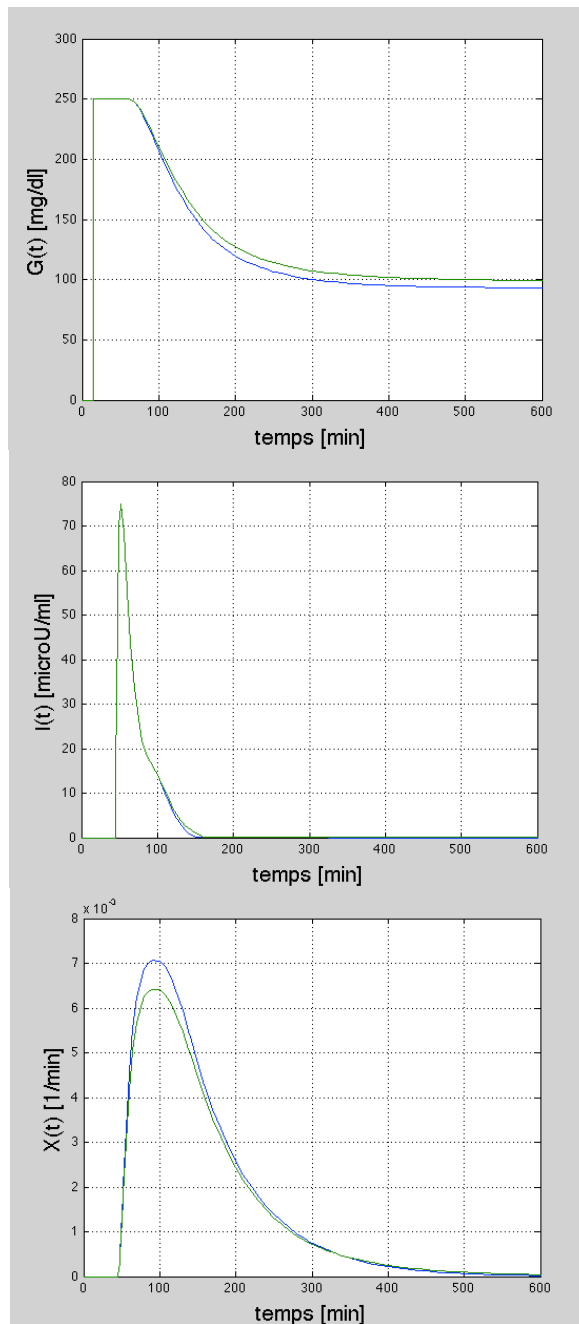


Fig. 4.4 Comparativa resposta temporal PID modificant $p3$

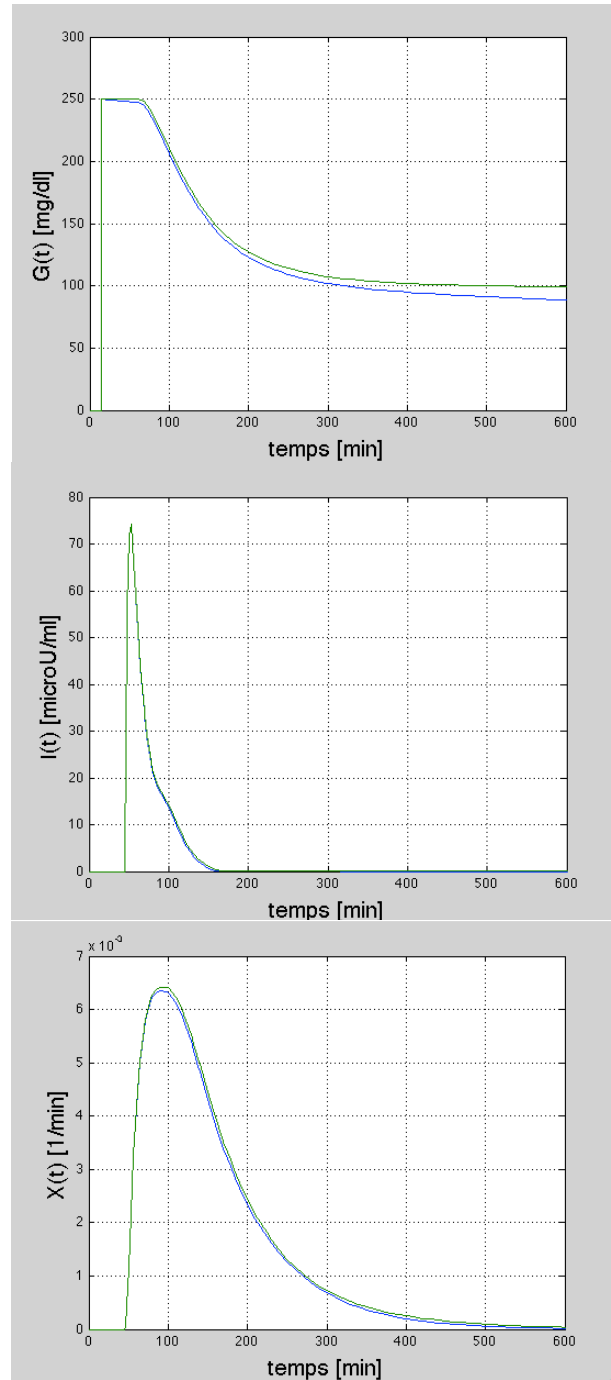


Fig. 4.5 Comparativa resposta temporal PID en s modificant pI

4.1.3 Efecte del retard de la lectura de glucosa subcutània

La lectura subcutània de la glucosa es considera retardada entre 5 i 15 minuts, respecte al valor de la glucosa en sang. Si es considera un temps menor del inicialment establert, per

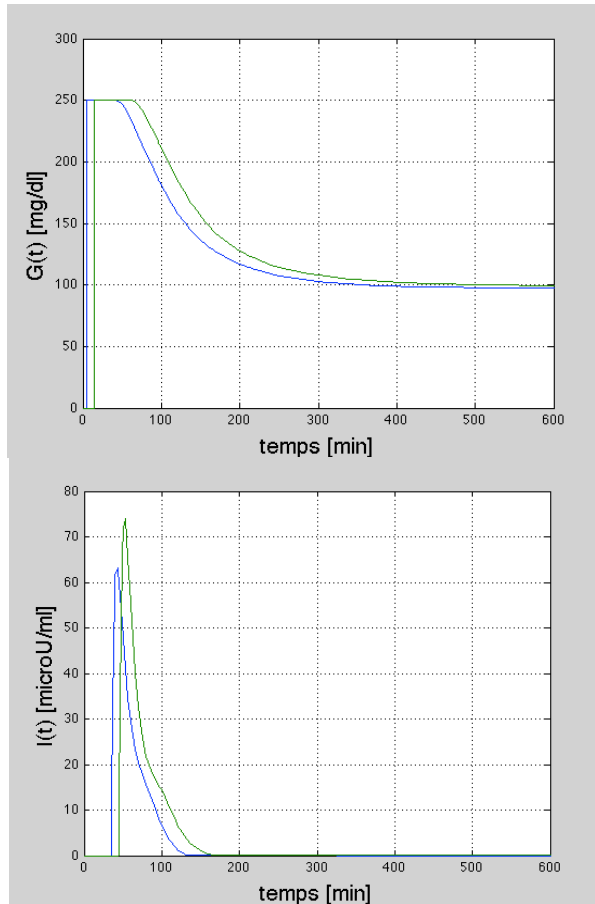


Fig. 4.7 Comparativa resposta temporal PID en s modificant el retard en la lectura de glucosa

4.1.4 Modificació PID

Si es coneguéss l'activitat prèvia del pacient i es podria tenir en compta en la programació de les constants del PID.

Això és una forma d'actuar que els pacients DM1 tenen plenament integrada en la seva pauta. Modifiquen la quantitat d'insulina que s'injecten en funció de l'activitat física prèvia o prevista.

Si es té coneixement de que el pacient ha fet un esforç perllongat, es podria canviar l'ajust del controlador, per fer-ho menys agressiu.

Per exemple, una reducció del 70 % de la constant proporcional P, fa que el sistema sigui segur davant d'un increment del 60 % de p_3 . En aquest cas ($p_1=0$), per $G(0) = 350$

[mg/dl], tenim $G(600) = 83.6$ [mg/dl] (corba blava). Es pot observar a la figura 4.8 que ara es necessita menys insulina.

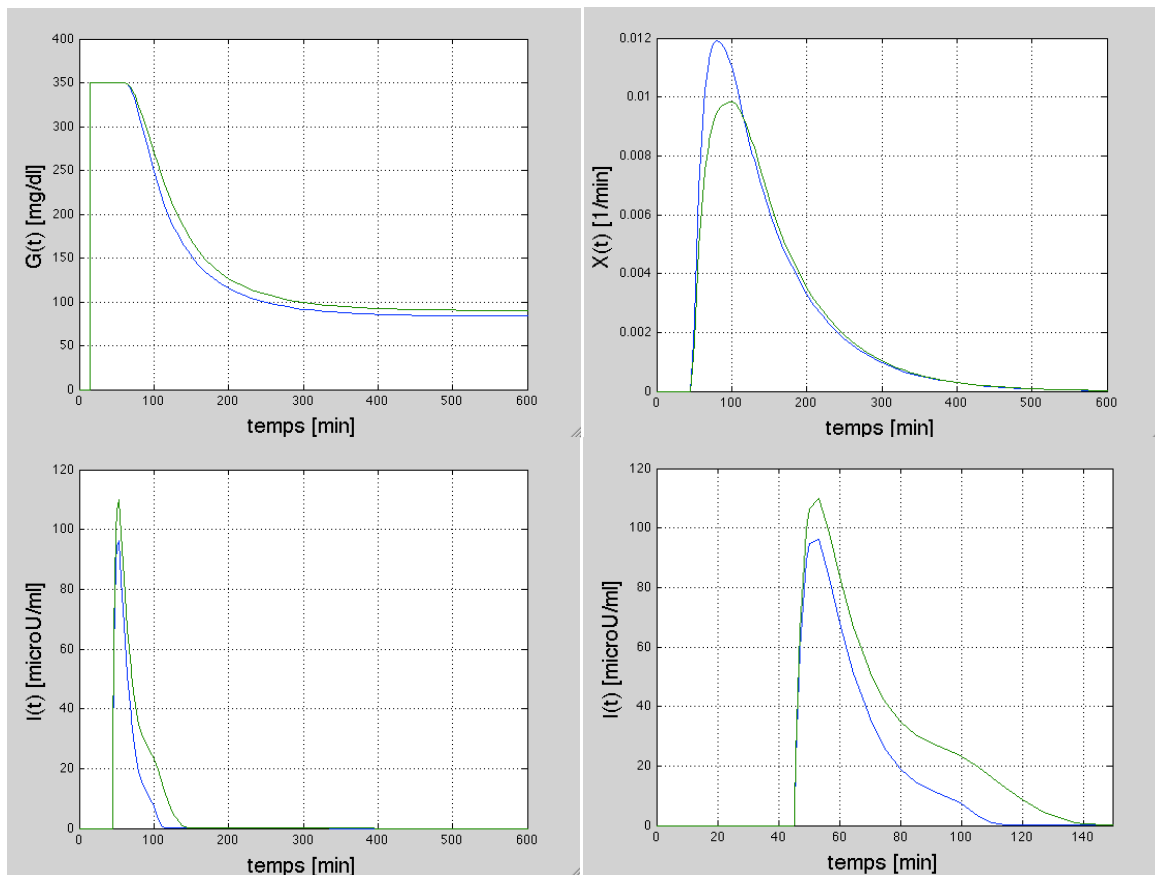


Fig. 4.8 Comparativa resposta temporal PID en s modificant les constants del PID.

4.1.5 Condiició inicial de $I(t)$

El valor $I(0)$ no es pot conèixer: hi ha incertesa. El pacient s'injecta el bolo d'insulina, i aquesta està activa per un temps indeterminat. El pacient DM1 no té manera de saber quanta insulina li queda a la sang.

Per verificar l'efecte de $I(0)$ diferent de zero i si el controlador és segur, es considera $I(0) = 300$ [μ U/ml], que de fet és un valor força alt. $G(t)$ final queda a 80 [mg/dl].

Ara, es pot veure a la figura 4.9 que $G(t)$ comença a baixar de seguida, ja que no té que esperar a la insulina injectada pel controlador, que fa el seu efecte amb un retard estipulat

en 30 minuts. La concentració d'insulina baixa ràpidament i cap al minut 20 ja és zero. No és fins força més tard que comença a fer efecte la nova aportació feta pel PID.

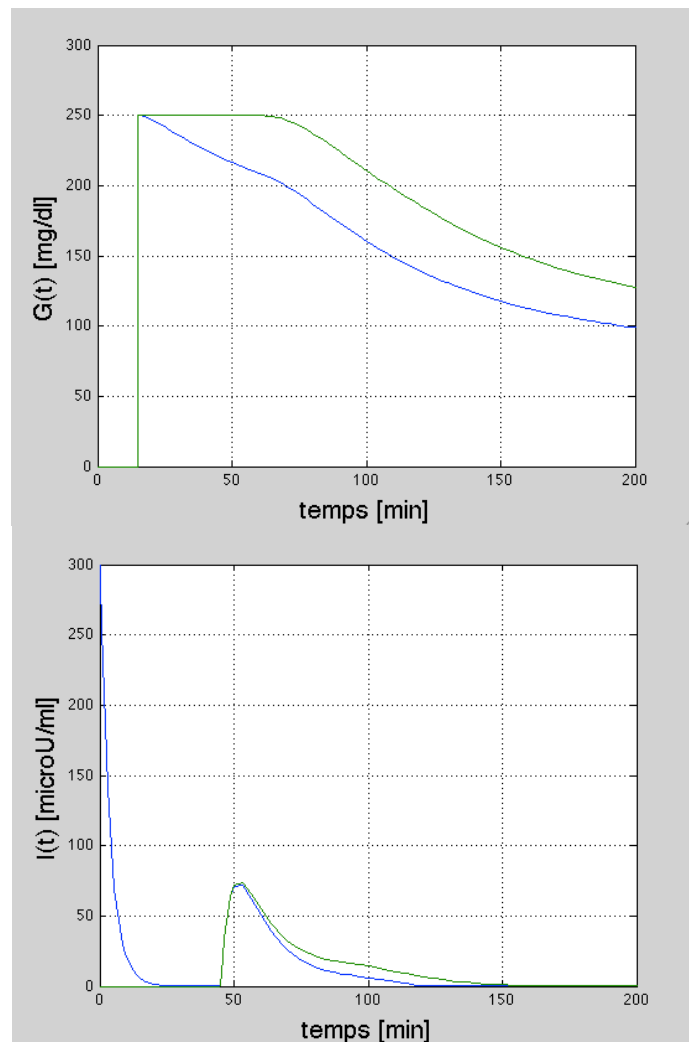


Fig. 4.9 Comparativa resposta temporal PID en s modificant condició inicial $I(0)$

4.1.6 Saturació del senyal de control

Una de les qüestions importants en el control de la glucosa, és el temps que triga en fer efecte la insulina. Aquest retard fa que el sistema presenti inèrcia. Davant de valors elevats de $G(0)$, podria passar que la proposta d'insulina del PID fos massa elevada i provoqués una hipoglucèmia hores més tard.

Amb els paràmetres ajustats del PID i considerats del pacient DM1, aquest problema no existeix, doncs regula correctament en tot el rang de treball [120÷350 mg/dl].

Una forma de blindar la seguretat, davant de possibles variacions paramètriques del pacient, sense cap mena d'intervenció seva, seria limitar la quantitat d'insulina injectable, mitjançant un saturador.

La primera prova consisteix en saturar el senyal de control a 200 [mU] d'insulina, i es verifica que el rang de modificació de $p1$ s'incrementa a $[0.0001 \div 0.0006]$ ($p3=4.92e-06$), amb un valor $G(600)$ de 82.3 [mg/dl], per $G(0) = 350$, sense alentiment de la resposta. A la figura 4.10 es pot observar com la concentració d'insulina en sang $I(t)$ ja no puja tant (corba blava), per que la insulina injectada proposada pel controlador està limitada, i per que el valor de $p1$ més alt, implica un consum de glucosa més elevat.

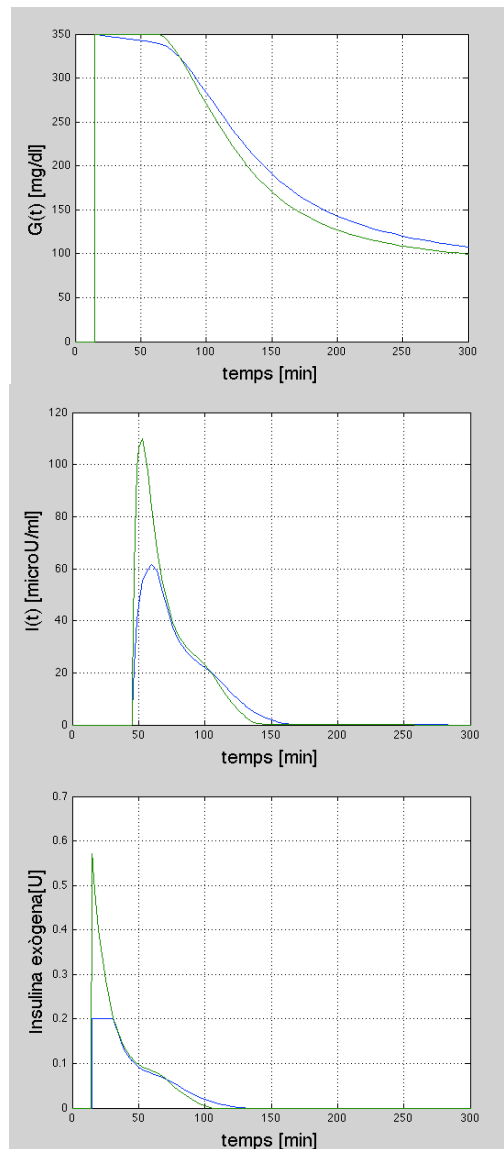


Fig. 4.10 Comparativa resposta temporal PID en s modificant la saturació de la insulina a 0.2 U.

Si marquem el valor del saturador a 50 [mU], el controlador és capaç de regular amb seguretat en un rang $[1\div 2,2]$ de $p3= 4.92e-06$, $G(600) = 81.9$ [mg/dl], per $G(0) = 250$ [mg/dl], amb $p1=0$. En aquest cas la proposta d'insulina baixa dràsticament, a 4.05 UI, respecte al valor inicial de 7.3 UI. Això queda perfectament reflectit a l'evolució de $I(t)$ de la figura 4.11. Aquest resultat és congruent, doncs amb $p3$ modificat a l'alça, el cos és més sensible a la insulina i en necessitaria menys per regular $G(t)$.

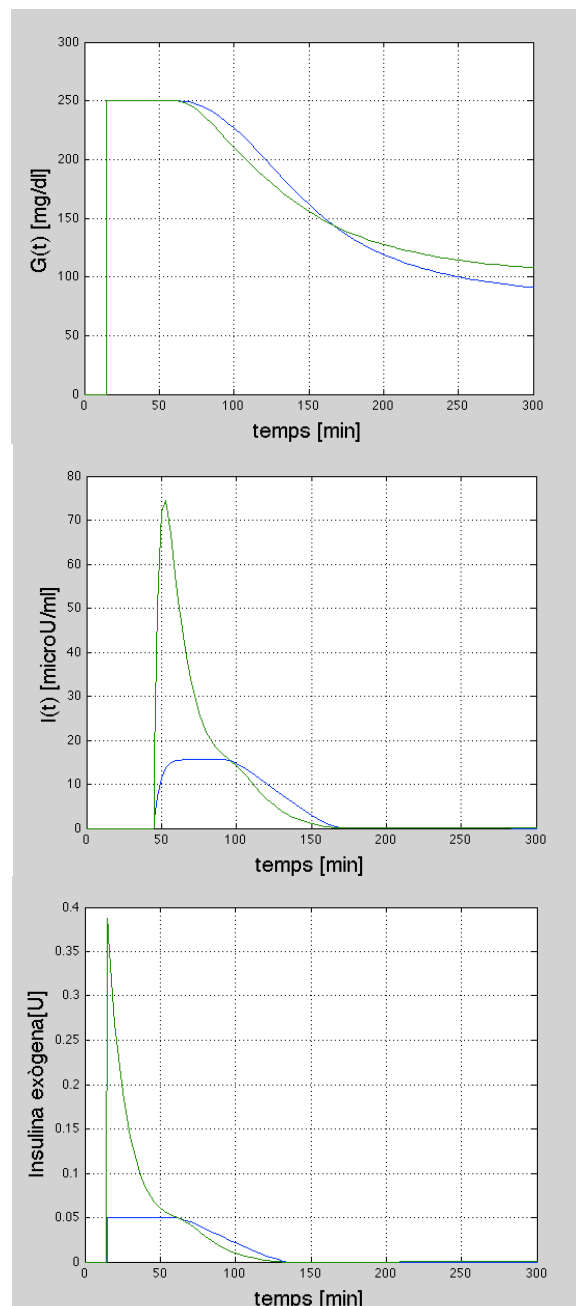


Fig. 4.11 Comparativa resposta temporal PID en s modificant la saturació d'insulina a 50 mU.

4.1.7 Increment $G(t)$ per l'efecte Alba

Pot passar que les primeres hores de la matinada es produeixi un alliberament de glucosa al torrent sanguini per l'efecte Alba. Aquest efecte està relacionat amb el ritme circadià que prepara el cos per l'activitat del dia. És més acusat en nens i adolescents, per la presència d'hormona del creixement. En afectats per DM1 la concentració $G(t)$ puja paulatinament a partir de les 5-6 de la matinada.

Es un efecte no considerat al model Bergman. Per simular-lo, s'aplicarà un esglaó continu a l'entrada de glucosa a partir de les 6:00h. El moment d'inici i la intensitat d'aquest efecte és de difícil quantificació, sense proves clíniques reals. A la figura 4.12 es mostra el punt d'entrada de glucosa en el model Bergman, encerclat en vermell. S'ha escollit una entrada en forma d'esglaó de 0.25 unitats, de forma arbitrària.

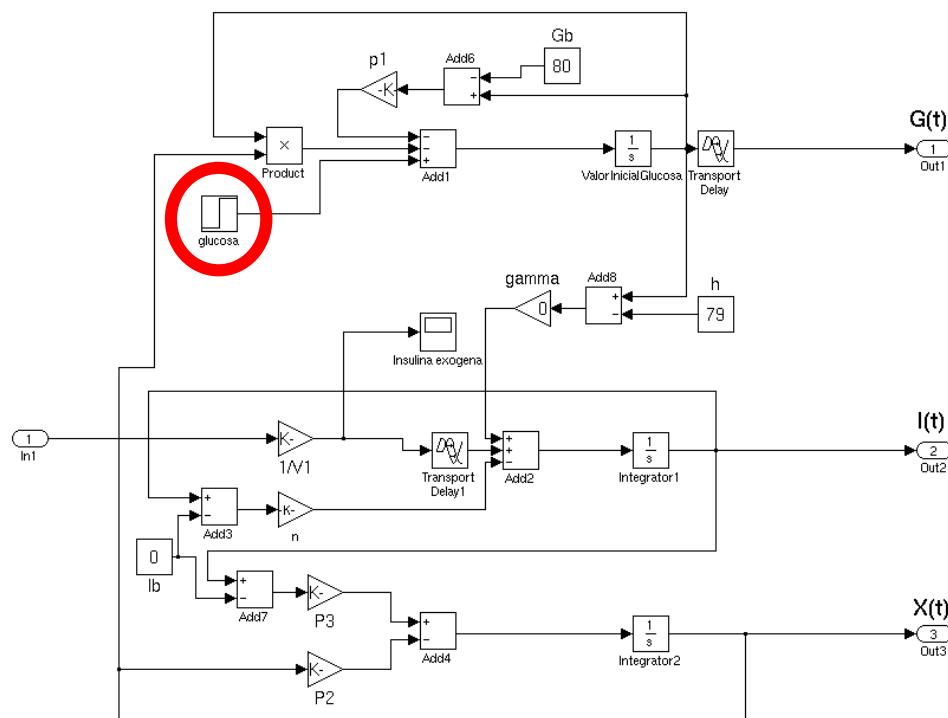


Fig. 4.12 Esquema model Bergman amb entrada de glucosa, bloc *ComparaBeMpidPacients/ModelBeMScSc*.

La figura 1.13 mostra com la glucosa comença a pujar immediatament, doncs és un alliberament directe al torrent sanguini. El controlador no te notícies de que l'error comença a créixer fins 15 minuts després, i les seves propostes d'insulina no començaran a fer efecte fins a 30 minuts més tard. Aquest retard acumulat, estimat en 45 minuts fa que

la resposta del sistema no sigui òptima. Bo i això, el PID, amb la seva acció reactiva a l'error, limita l'excursió de $G(t)$.

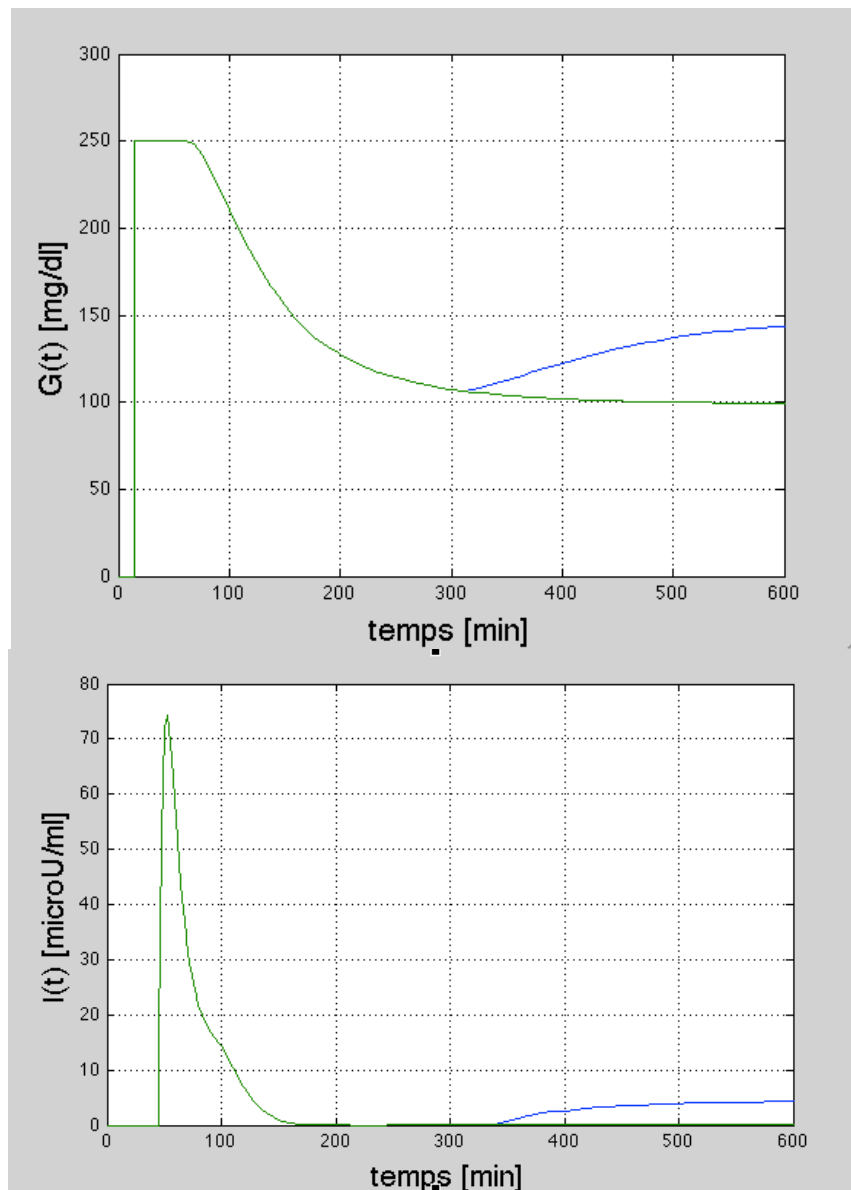


Fig. 4.13 Comparativa resposta temporal PID en s amb efecte Alba.

El valor $G(600)$ és de 140 [mg/dl], amb una $G(t)$ mitjana de 143.5 [mg/dl].

També es podria considerar una ajuda natural a la seguretat del control. Com s'ha vist en les simulacions anteriors, el valor previst al final de la nit pot baixar acostant-se perillosament a la hipoglucèmia, en funció de l'activitat física del dia anterior.

4.1.8 Insulina basal

El cos se'n produeix un nivell d'insulina basal. D'altra banda hi ha un nivell basal de glucosa de uns 80 [mg/dl].

La presència de glucosa força la producció d'insulina, que a la seva vegada inhibeix l'alliberament de més glucosa. En baixar la concentració de glucosa pel consum, es redueix la d'insulina, i es torna a habilitar l'alliberament de glucosa. És un sistema perfectament regulat.

L'organisme necessita d'aquest nivell basal de glucosa, per mantenir en funcionament les funcions vitals. Qualsevol consum addicional, en forma d'esforç físic, activa l'alliberament de glucosa hepàtica.

En un DM1 no hi ha producció d'insulina. La insulina és exògena. I aquesta insulina injectada no ve com a resposta a un mecanisme fisiològic. El sistema està trencat. El nivell de glucosa fluctua amb grans variacions i desapareix 'la barrera' de la glucosa basal: molt fàcilment poden haver hipoglucèmies o hiperglucèmies.

A la teràpia intensiva, els pacients de DM1 s'injecten insulina lenta, amb una vegada al dia, per imitar aquest efecte d'insulina basal.

En la teràpia amb bomba, el pacient programa un ràtio d'infusió d'insulina ràpida repetitiu.

En totes dues teràpies, s'administren bolos d'insulina per fer front als àpats.

Una estratègia, seria programar una infusió basal d'insulina fixa. Aquesta quantitat es sumaria a la proposada pel controlador. En aquest cas sí que tindria sentit que el controlador proposés insulina 'negativa'. Aquesta insulina 'negativa', es restaria de la insulina basal, evidentment amb el límit d'aquesta.

La teràpia actual es basa en aquesta mena de decisions. El pacient fa una estimació de les seves necessitats d'insulina (bolo i basal) i actua en conseqüència. La incertesa en aquest escenari és molt gran. Una vegada programat un ràtio fix a una bomba d'insulina aquest continuarà injectant insulina tota la nit, sense tenir en compte les condicions del pacient. El mateix es pot dir si el que s'injecta és una quantitat fixa d'insulina lenta. És

precisament això el que es vol evitar: un sistema de control que sigui insensible a la realitat del pacient.

Es millor deixar la regulació en mans del controlador, abans que prendre decisions ‘a priori’, com ara la quantitat d’insulina basal. Un controlador que basa les seves decisions en l’error, es, en principi, més sensible a les condicions reals del pacient.

En un sistema realimentat, es pot prendre la decisió de no programar una insulina basal. Un controlador que decideix el senyal de regulació a partir de l’error entre la consigna i la sortida del sistema, com ara un PID, serà reactiu a qualsevol increment de glucosa per sobre de la consigna. El fetge, de forma natural, va alliberant glucosa al torrent sanguini. De forma automàtica el sistema verifica el nivell de error $e(t)$, que quan és més gran que zero, activa el controlador.

Cal tenir present, que el funcionament normal de gairebé tots els teixits és insulino-independent: es necessita glucosa basal en tot moment, però no és obligatori que hi hagi insulina basal.

L’esquema **ComparaBeMpidPacientsBasal.mdl** de la figura 4.14, incorpora l’entrada d’insulina basal exògena.

S’ha programat una insulina basal exògena de 0.3 U/h en un dels dos pacients.

S’ajusta el PID al valors inicials.

Es programa un esglaó de glucosa a partir de les 6:00 h a tots dos pacients.

Les simulacions demostren que el sistema s’ha de resintonitzar per que treballi correctament en tot el rang de condicions inicials $G(0)$. D’entrada, s’ha hagut de baixar el terme proporcional a $P=0.05$ i el derivatiu $D=9$, per evitar la hipoglucèmia quan $G(0)=120$ [mg/dl]. Però aquest ajust fa que la resposta sigui molt lenta amb valors alts de $G(0)$.

Aquest sistema d’insulina basal exògena es pot fer servir per millorar el control quan hi ha un marcat efecte Alba, doncs limita la pujada matinal de la glucosa amb més facilitat:

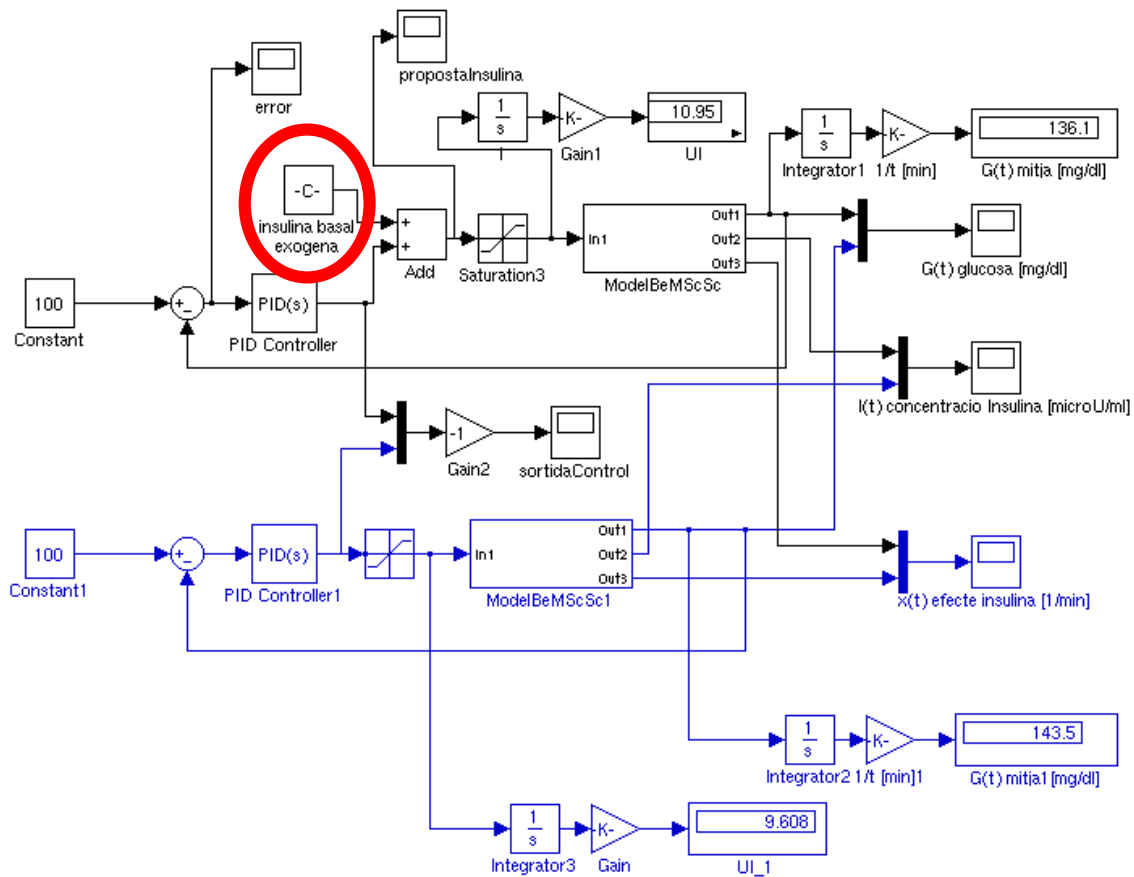


Fig. 4.14 Esquema *ComparaBeMpidPacientsBasal.mdl*, amb injecció d'insulina basal.

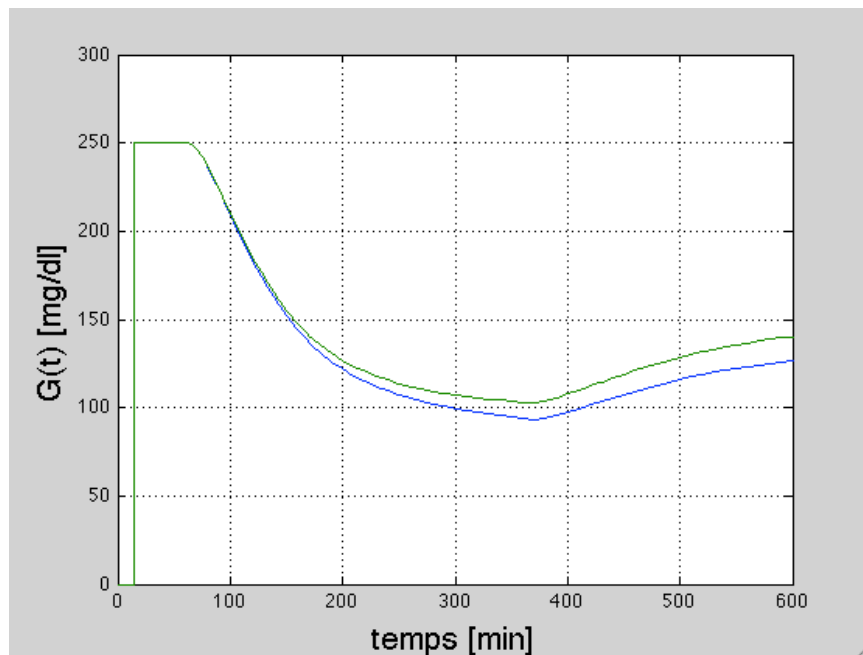


Fig. 4.15 Comparativa resposta temporal PID en s amb injecció d'insulina basal.

A la figura 4.15 la corba blava es correspon al sistema amb insulina basal. La mitjana de $G(t)$ baixa de 143.5 a 136.1 [mg/dl]. El valor $G(600)$ queda limitat.

La quantitat d'insulina basal a programar, dependrà de la intensitat de l'efecte i del moment d'inici, que és diferent a cada persona.

4.2 PID com a funció de transferència digital

Fins ara, totes les simulacions han estat fetes en el domini de s , en temps continu. El processador de la bomba d'insulina és digital. En ell es programaran les lleis de control del sistema realimentat. Un processador digital només rep dades en intervals específics i per tant no es poden fer servir el disseny en temps continu o transformada s . El processador digital utilitza dades mostrejades en forma de sèries temporals de senyals que es poden expressar en el domini de la freqüència complexa z , que té propietats similars a les del domini s de Laplace.

La figura 4.16 mostra l'esquema de blocs d'un sistema de control digital. El sensor es pot considerar com a mesura continua o analògica. Aquesta mesura es mostreja amb un convertidor analògic-digital i és entrada al processador digital on es compara amb la consigna per calcular l'error.

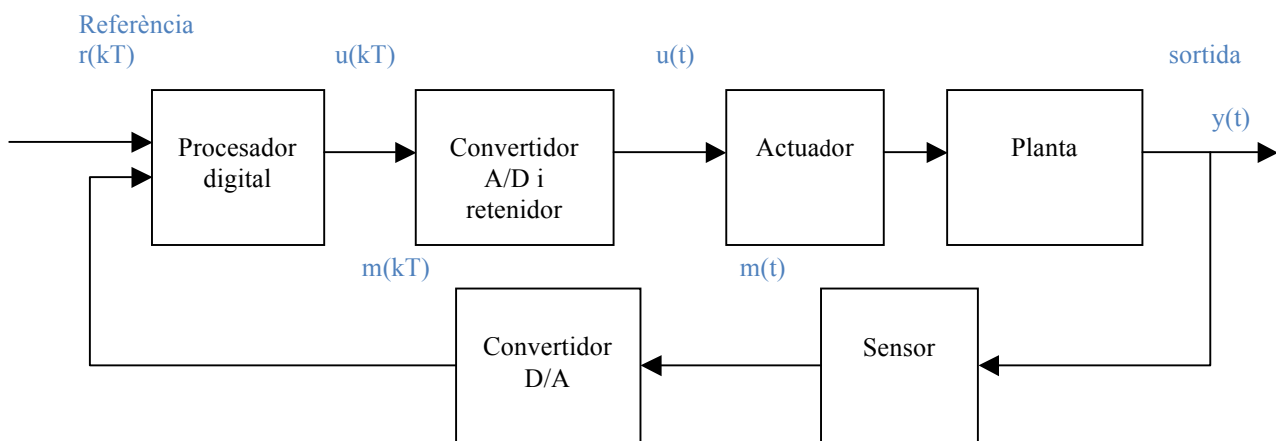


Fig. 4.16 Esquema sistema de control digital

Un controlador PID, que és el cas que ens ocupa, treballa amb l'error: és la seva variable d'entrada.

La sortida del controlador es converteix en continu amb un convertidor digital-analògic que inclou un retenidor d'ordre zero. Aquest és el senyal de control que s'ingressarà al sistema. Tot el sistema està sincronitzat per un rellotge que marca el temps de mostreig (T_m) o moments en que el processador rep dades.

L'elecció del temps de mostreig és important, doncs marca els límits d'aplicabilitat del mètode. Per velocitats de mostreig de aproximadament $5 \times \omega_n$ (freqüència natural del sistema), el sistema esdevé inestable. Per freqüències de mostreig de $20 \times \omega_n$ el mètode és aplicable [42]. Segons es veurà a l'apartat 5.1.2, és pot considerar que $\omega_n = 0.02$. Per que el sistema funcionés correctament s'hauria de tenir com a mínim una freqüència de mostreig $f = 20 \times 0.02 = 0.4$ i per tant $T_m = 1/f = 2.5$ min, com a màxim. En aquest cas s'escull $T_m = 0.2$ min més de 10 vegades més ràpid.

La implementació del control PID en el programa del processador consistiria en llegir la mesura de glucosa mostrejada. Aquesta es compararia amb la consigna i es calcularia l'error:

$$Error = consigna - mesuraGlucosa \quad (4.2)$$

Aquest error seria directament multiplicat pel guany K_p .

El terme derivatiu es faria mitjançant càlcul numèric, per exemple amb la derivada del desenvolupament de Taylor. Si es trunca la sèrie i s'agafa el primer terme, la derivada es calcula com:

$$Derivada = f'(x) = \frac{f(x) - f(x-h)}{h} \quad (4.3)$$

On:

- x és el temps
- h és el període de mostreig T_m .
- $f(x)$ és l'error actual
- $f(x-h)$ és l'error de la mostra anterior.

De igual forma, es calcularia la integral per exemple amb la regla dels trapezis. La integral en el interval $[a, b]$ (on la distància entre a i b és h) es calcula:

$$Integral = h \frac{f(x) + f(x-h)}{2} \quad (4.4)$$

On:

- h és el període de mostreig T_m .
- $f(x-h)$ és l'error de la mostra anterior.
- $f(x)$ és l'error de la mostra actual.

Finalment la sortida $u(kT)$, es calcularia:

$$U(kT) = K_p * error + K_i * Integral + K_d * Derivada \quad (4.5)$$

La programació d'aquestes equacions no hauria d'implicar dificultats si es té accés al programa monitor de la bomba d'insulina.

4.2.1 PID d'estructura paral·lel

Es prepara un controlador amb l'estructura bàsica o paral·lel d'un PID en el domini de z . La seva funció de transferència es:

$$U(z) = K_p E(z) + K_i \frac{T_m(z+1)}{2(z-1)} E(z) + K_d \frac{z-1}{T_m} E(z) \quad (4.6)$$

On T_m és el temps de mostreig.

L'esquema, implementat dintre d'un bloc tipus SubSystem de Simulink és el de la figura 4.17.

S'agafa com a punt de partida, les constants del PID en el domini de S i es fa un ajust manual, per aconseguir una resposta adequada.

$$K_p = 0.6, \quad T_i = 29747, \quad T_d = 21.48$$

Tal i com es va comentar en “3.4.2 Descripció general”, la unitat de temps del model és en minuts. S'escull un temps de mostreig $T_m = 0.2$ min, que es considera prou ràpid per captar totes les seves variacions. De fet es podria haver escollit un temps de mostreig

més gran, per exemple 0.5 m, ja que la variable glucosa ($G(t)$), varia de forma relativament lenta.

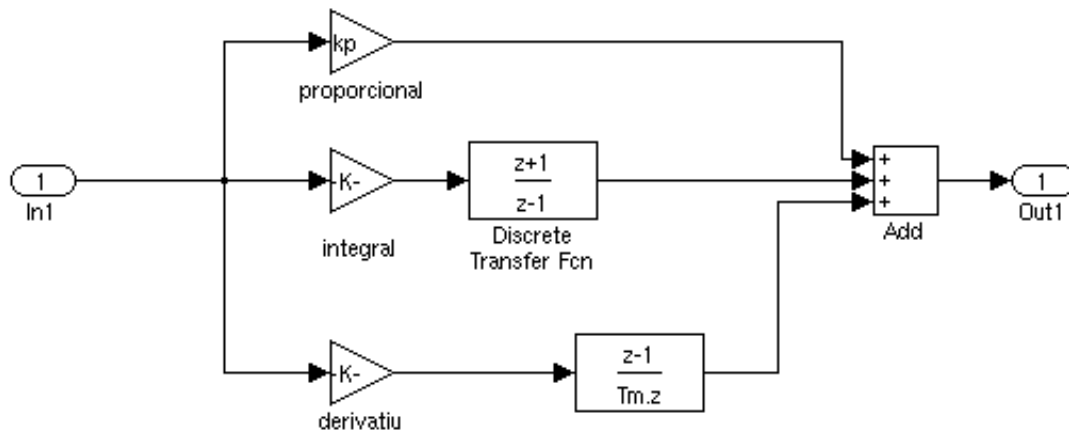


Fig. 4.17 Esquema PID paral·lel en z .
(Font: apunts Control Digital de Sistemes)

La figura 4.19 mostra l'esquema **PIDz.mdl**, que fa la comparativa entre el PID paral·lel en s i el PID en z . Per una $G(0) = 180$ [mg/dl], $p1 = 0$ i $p3 = 4.92 \times 10^{-6}$, la resposta força semblant (figura 4.18), amb una $G(t)$ mitja de 126.7 [mg/dl] pel control en z i de 119.8 [mg/dl], pel control en S . Encara que la forma de $I(t)$ proposada per ambdós controladors és força diferent, les quantitats administrades són semblants (4.67 U contra 4.73 U).

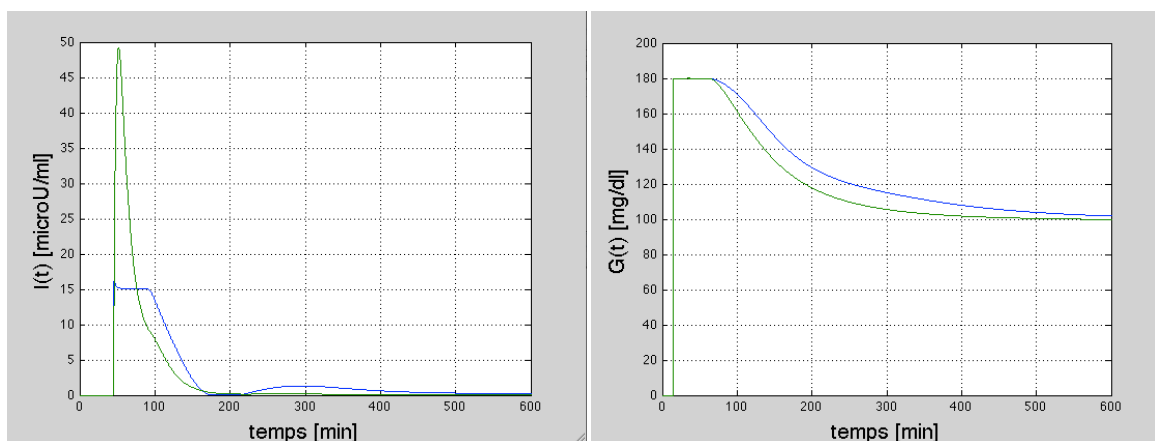
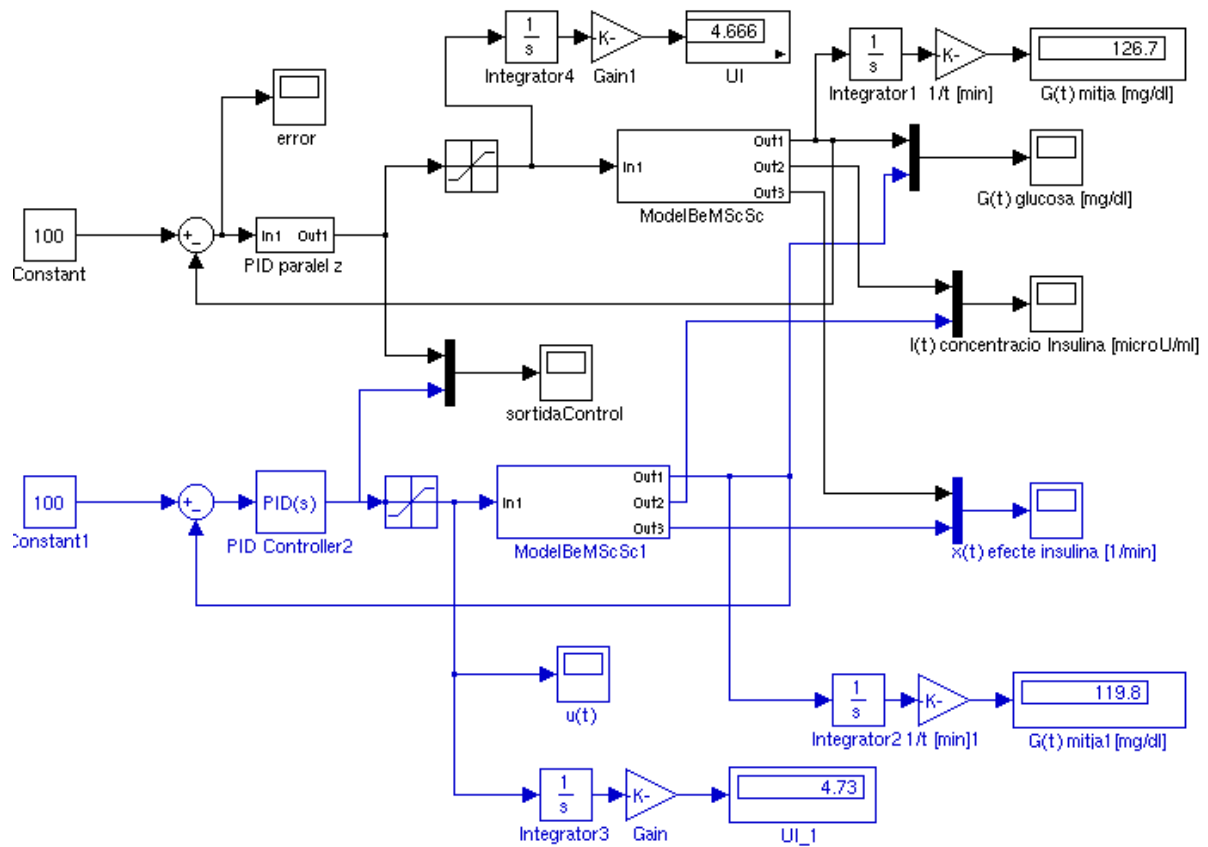


Fig. 4.18 Comparativa resposta temporal PID en s amb PID paral·lel en z

Fig. 4.19 Esquema *PIDz.mdl*.

Per un rang de treball d $G(0)$ de $[110-400][\text{mg/dl}]$ la variació admissible de $p1$ és de $[0 - 0.0005]$ i es pot incrementar $p3$ fins un 20% sense comprometre la seguretat.

4.2.2 PID d'estructura industrial.

Un altre estructura de PID és la anomenada industrial. És diferent per que el terme derivatiu està ubicat al llaç de realimentació, tal i com es pot observar a la figura 4.20.

$$U(z) = Kp(1 + \frac{Tm}{Ti} \frac{z+1}{z-1})[r - (1 + Td \frac{z-1}{Tm})] \quad (4.7)$$

L'esquema *PIDzIndustrialParalel.mdl* (figura 4.21), fa una comparativa amb el PID en z paral·lel.

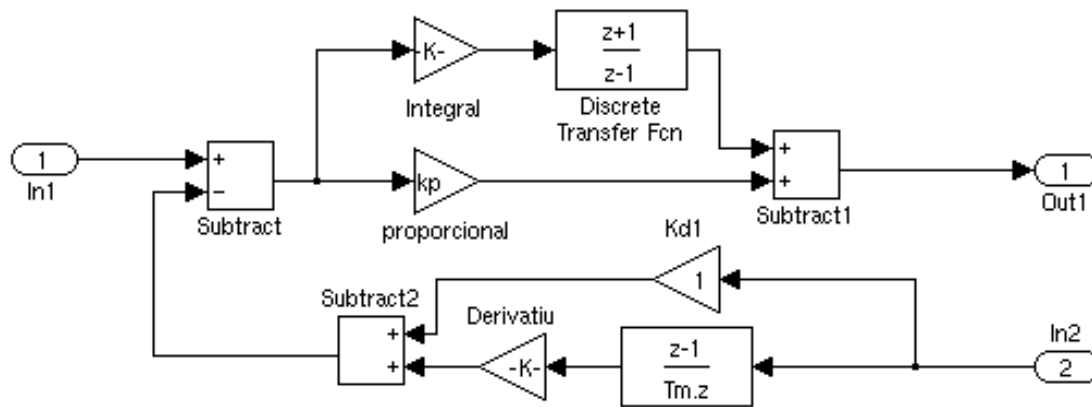


Fig. 4.20 Esquema PID industrial en z. (Font: apunts Control Digital de Sistemes)

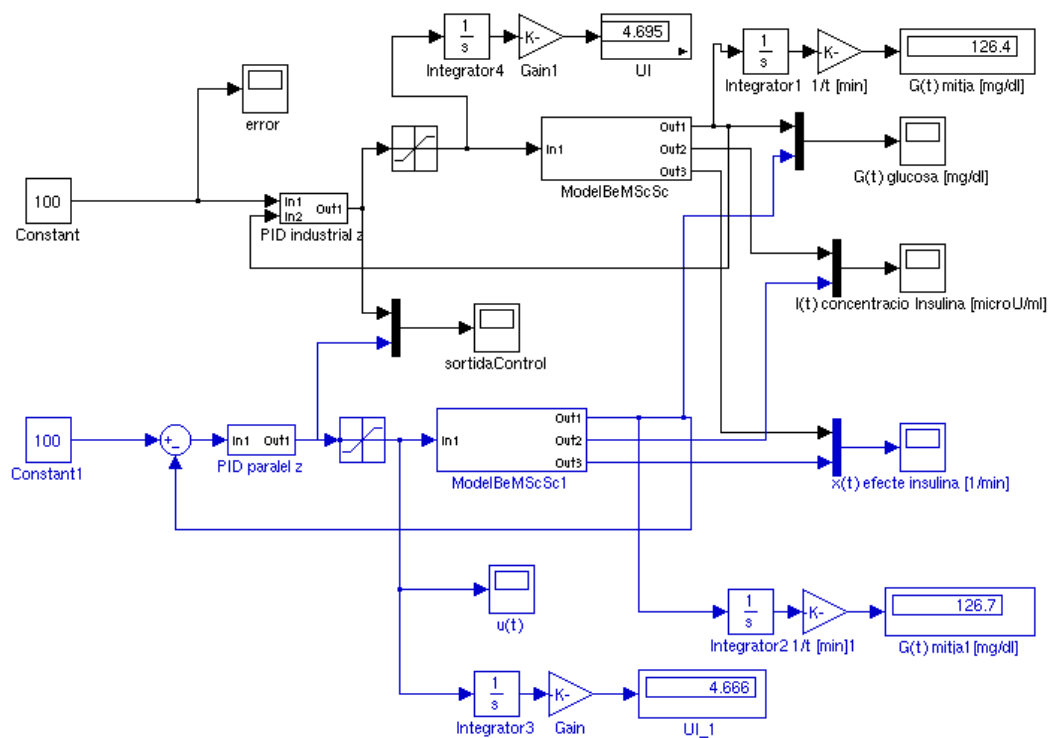


Fig. 4.21 Esquema **PIDzIndustrialParalel.mdl**

Es seleccionen els mateixos paràmetres per tots dos controlador:

$$K_p = 0.6, \quad T_i = 29747, \quad T_d = 21.48 \quad T_m = 0.2$$

La figura 4.22 mostra que les respostes són pràcticament idèntiques. Per una $G(0) = 180$ [mg/dl], la mitja de glucosa varia de 126.4 a 126.7 [mg/dl].

Per un rang de treball d $G(0)$ de $[110-400][\text{mg/dl}]$ la variació admissible de $p1$ és de $[0 - 0.0005]$ i es pot incrementar $p3$ fins un 20% sense comprometre la seguretat.

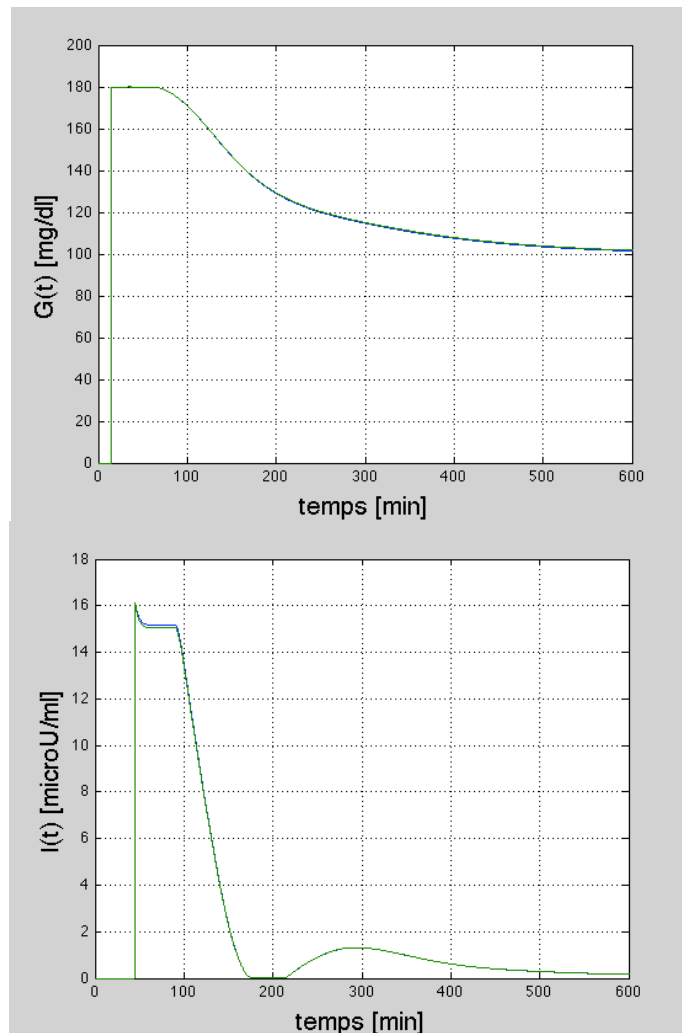


Fig. 4.22 Comparativa resposta temporal PID paral·lel i industrial en z.

4.3 Conclusions

Considerant el temps de simulació de 10 hores, que ha estat escollit per verificar que l'extensió del temps de control no presenta problemes.

Considerant que una persona normal adulta acostuma a dormir unes 7-8 hores i un adolescent pot arribar fàcilment a 9-10 hores.

Sobre el simulador, el sistema modelat amb el model Bergman és controlable amb un PID. S'aconsegueixen els objectius del control:

- Precisió: porta el $G(t)$ a un valor òptim molt proper a 100 [mg/dl], partint d'un rang de condicions inicials $G(0)$ de entre 110÷400 [mg/dl].
- Seguretat a curt termini: la concentració de glucosa no baixa mai a nivells d'hipoglucèmia, per sota de 70 [mg/dl]. I no ho fa davant un rang força ampli de variació de certs paràmetres interns del model.
 - Variació del retard de lectura subcutània de glucosa.
 - Variacions degudes a exercici físic previ.
 - Variació màxima de $p1$ [0-0.0005].
 - Increment màxim de $p3$ del 20 %.
 - Indefinició de la concentració d'insulina inicial.
 - Increments de glucosa degut a l'efecte Alba.
- Seguretat a llarg termini: la mitjana de la glucosa, extrapolada a 12 setmanes dona una predicció de hemoglobina glucosilada HbA1c per sota del 7%, acomplint les recomanacions de l'estudi DCCT per la prevenció de les complicacions associades a la DM1 a llarg termini.
- S'han considerat factors de modificació del sistema de control, per augmentar la seguretat davant canvis del model:
 - Saturació del senyal de control.
 - Modificació de les constants del PID.

El model mínim, permet un anàlisi simplificat però molt efectiu, per comprendre com afecta al control canvis en els paràmetres i adquirir el coneixement necessari sobre la dinàmica glucosa-insulina i la seva regulació amb un controlador industrial.

El PID paral·lel en s és merament teòric. Els PID industrial i paral·lel en z, que poden ser implementats realment, tenen unes prestacions pràcticament idèntiques i força competitives com es observa a la taula 9.1 de comparativa entre tots els controladors simulats en aquest TFG, com es pot veure apartat “9.3 Discussió de resultats”.

5. Control d'estat

5.1 Control per retorn d'estat complet

Un altre estratègia és el control amb realimentació del vector d'estat complet, del sistema:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{Ax} + \mathbf{Bu} \quad (5.1)$$

$$\mathbf{y} = \mathbf{Cx} + \mathbf{Du} \quad (5.2)$$

On \mathbf{x} és el vector d'estat, que consta de tres estats $G(t)$, $I(t)$ i $X(t)$. Aquesta mena de control requereix que tots els estats estiguin disponibles per la realimentació. L'objectiu del procés de disseny és determinar la matriu de guany $\mathbf{K} = [k_1 \ k_2 \ \dots \ k_n]$.

$$u = -\mathbf{Kx} \quad (5.3)$$

L'esquema de control seria el de la figura 5.1:

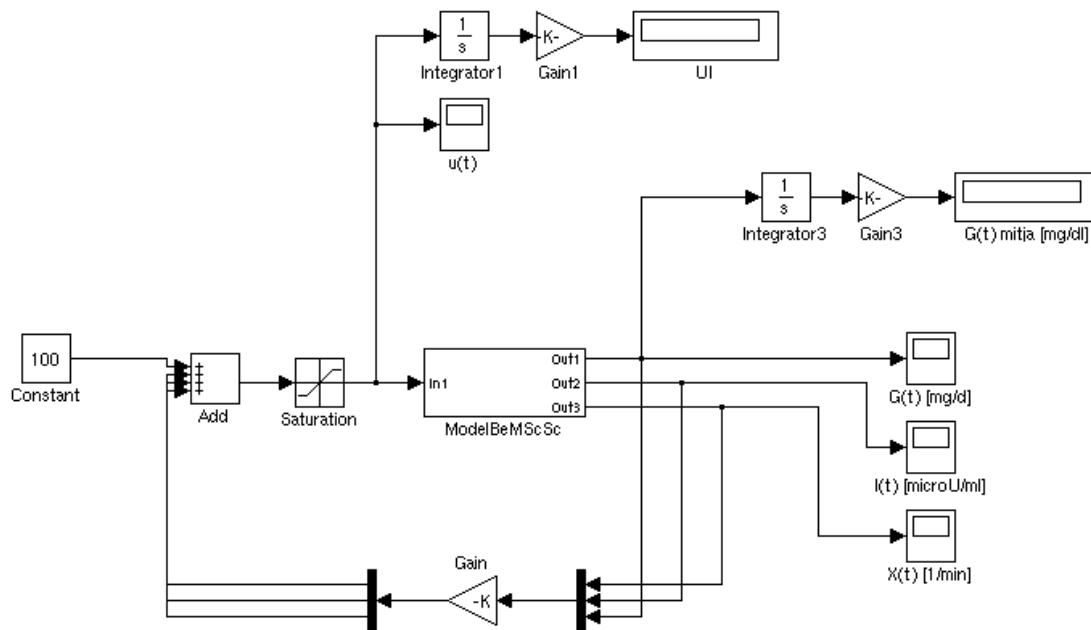


Fig. 5.1 Control per realimentació total d'estat *BeMestatTotalEsquema.mdl*

Per un sistema d'una entrada, es pot calcular el guany del control d'estat, fent servir la fórmula d'Ackermann.

$$\mathbf{K} = [0 \ 0 \ \dots \ 1] \mathbf{P}_c^{-1} \mathbf{q}(A) \quad (5.4)$$

$$\text{On } \mathbf{q}(A) = A_n + \alpha_1 A^{n-1} + \dots + \alpha_{n-1} A + \alpha_n I \quad (5.5)$$

Es requereix que les equacions del sistema siguin lineals o be estigui linealitzat.

5.1.1 Model linealitzat 1 entrada i 3 sortides

Es suposarà que totes les variables d'estat són accessibles i es poden realimentar.

Es fa servir la instrucció de MATLAB **linmod()**, a partir de l'esquema **BeMlinialitza1E3S.mdl** de la figura 5.2.

```
>>[A,B,C,D]= linmod('BeMlinealitza1E3S',[0 0 100],0)
```

on s'informa el valor de les variables d'estat en el punt de treball escollit.:

$$I(t) = 0, X(t) = 0, G(t) = 100 \text{ [mg/dl]}$$

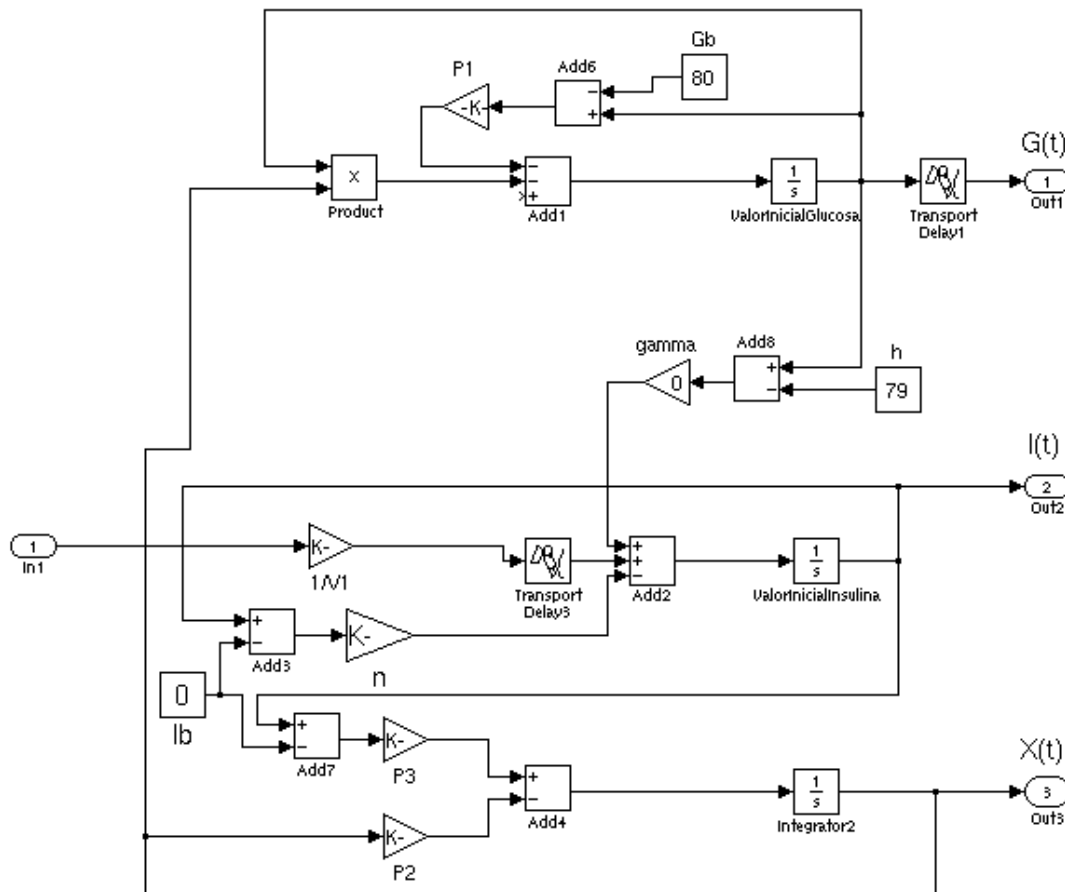


Fig. 5.2 Esquema model Bergman **BeMlinialitza1E3S.mdl**.

$$A = \begin{bmatrix} -0.2659 & 0 & 0 \\ 0 & -0.0123 & 0 \\ 0 & -100 & -0.0001 \end{bmatrix} \quad C = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} -0.0833 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$D = [0]$$

La primera prova que es farà per verificar l'aproximació del model linealitzat, serà donar unes condicions inicials a les variables d'estat i deixar-lo evolucionar sense entrada, tot fent una comparació amb el sistema no lineal. Això ajudarà a clarificar l'ordre de les variables d'estat en el model. D'entrada no se sap la posició de $G(t)$, $I(t)$ o $X(t)$.

S'informa $G(0) = 130$ [mg/dl], $I(0) = 350$ [μ /ml] i $X(0) = 0$, a l'esquema de la figura 5.3 **ComparaEstatEsquemaNoLineal1E3S.mdl**.

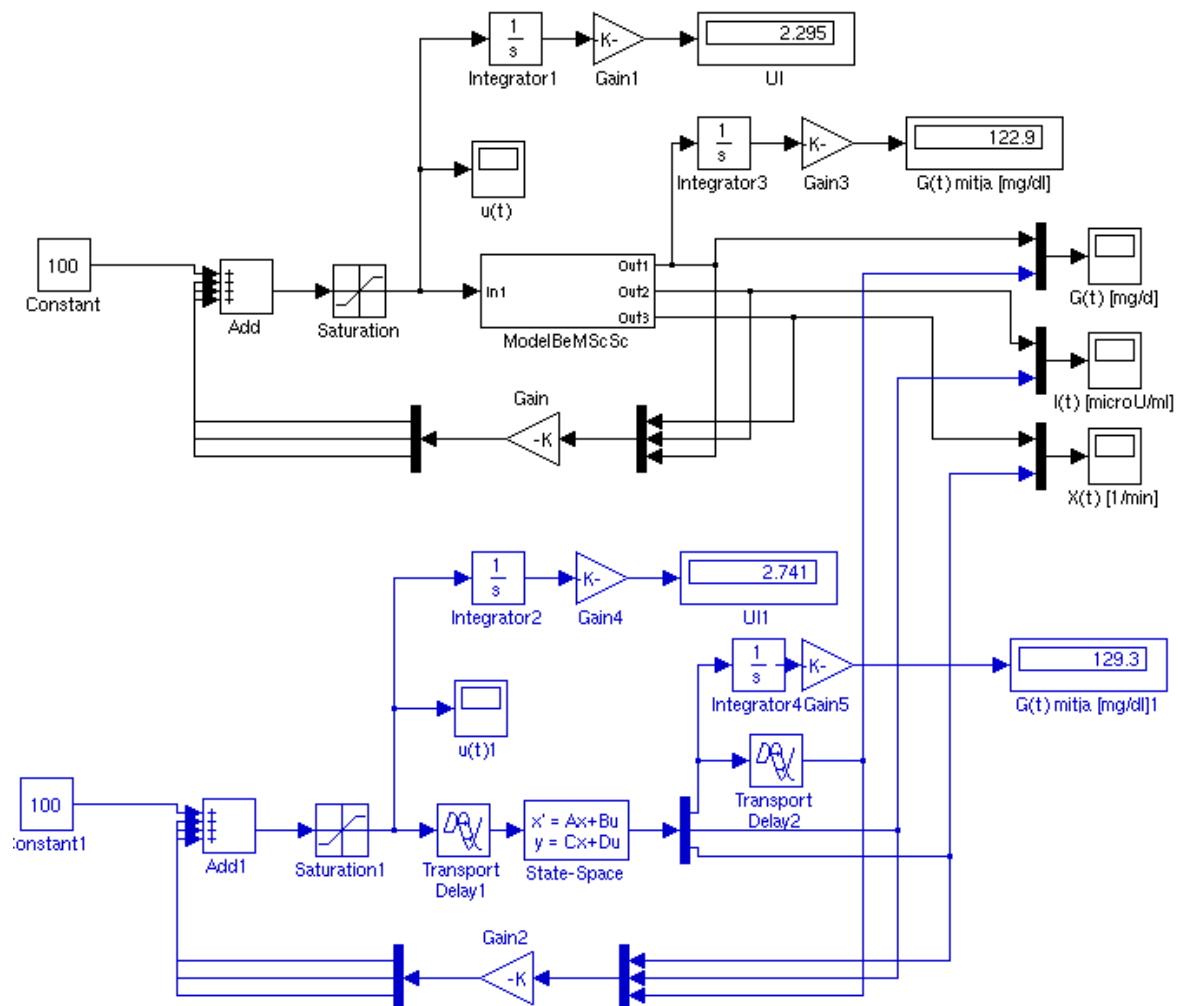


Fig. 5.3 Esquema **ComparaEstatEsquemaNoLineal1E3S.mdl**.

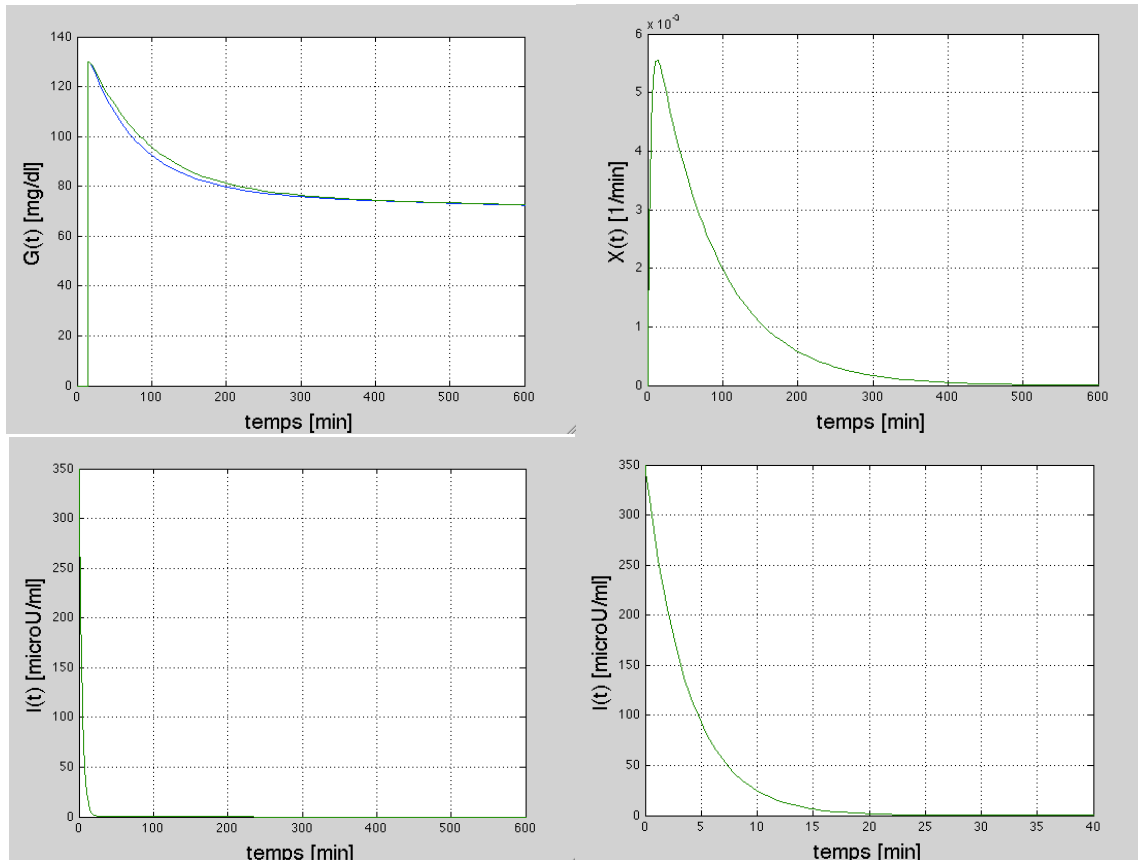


Fig. 5.4 Comparació resposta temporal entre el sistema no lineal i el sistema linealitzat, des de $G(0) = 130$ [mg/dl], $I(0) = 350$ [μ /ml] i $X(0) = 0$. Sense entrades.

La resposta de les tres variables d'estat és pràcticament idèntica quan $G(0)$ té un valor proper al punt de treball escollit (figura 5.4)

5.1.2. Assignació de pols. Càlcul de la matriu de guany K

Per tancar el llaç de control, cal escollir un pols al pla s en llaç tancat, que determinin una resposta que sigui acceptable. Es selecciona una resposta prototipus d'ordre superior a dos, amb una característica particular pel cas que ens ocupa: interessa una resposta sense sobre impuls. Es faran servir el prototipus de filtre de Bessel [42]. Les localitzacions dels pols de Bessel es presenten a la taula 5.1, i les respostes a un esglao es mostren a la figura 5.5.

k	Localización de los polos para $\omega_0 = 1 \text{ rad/s}^\dagger$
1	$s + 1$
2	$s + 0.8660 \pm j0.5000^\ddagger$
3	$(s + 0.9420)(s + 0.7455 \pm j0.7112)$
4	$(s + 0.6573 \pm j0.8302)(s + 0.9047 \pm j0.2711)$
5	$(s + 0.9264)(s + 0.5906 \pm j0.9072)(s + 0.8516 \pm j0.4427)$
6	$(s + 0.5385 \pm j0.9617)(s + 0.7998 \pm j0.5622)(s + 0.9093 \pm j0.1856)$

Taula. 5.1 Localització dels pols de Bessel. (Font:[42]).

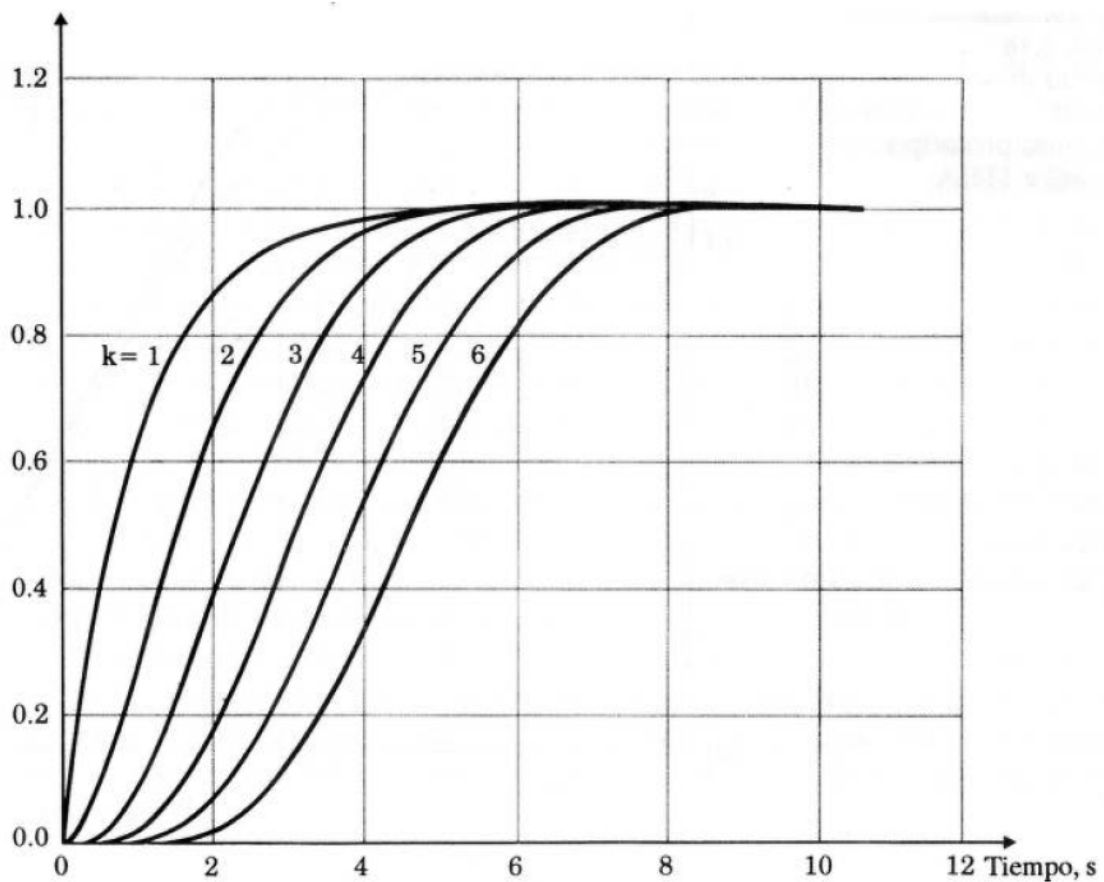


Fig. 5.5 Respostes esglaió dels pols de Bessel. (Font:[42]).

Per tenir una aproximació de magnitud sobre la ubicació dels pols, es mesura el temps d'estabilització del sistema T_s . Si s'aproximés a un sistema de segon ordre tal que:

$$Y(s) = \frac{\omega_n^2}{s^2 + 2\xi\omega_n s + \omega_n^2} \quad (5.6)$$

On:
$$T_s = \frac{4}{\xi\omega_n} \quad (5.7)$$

Si considerem un $T_s = 200$ min i $\xi = 1$ (factor d'esmoreïment crític), tenim que $\omega_n = 0.02$ (freqüència natural del sistema). Els pols del sistema aproximat a segon ordre resulten d'igualar el denominador a zero:

$$s^2 + 2\xi\omega_n s + \omega_n^2 = 0 \quad (5.8)$$

$$(s+0.02)(s+0.02) = 0 \quad (5.9)$$

S'escull un joc de 3 pols de Bessel, i s'alenteixen 30 vegades, per que la part real sigui aproximadament igual als pols que s'han calculat:

$$>> \text{bessel3} = [-0.9420, -0.7455 + i*0.7112, -0.7455 - i*0.7112]/30$$

Aplicant la fórmula d'Ackermann a MATLAB:

$$>> K = \text{acker}(a, b, \text{bessel3})$$

$$\text{S'obté } K = [2.4 \quad -4602 \quad 0.89]$$

El petit procediment **BeMEstatTotal1E3S.m** de la figura 5.8 fa aquest càlcul.

L'esquema **ComparaEstatEsquemaNoLineal1E3S.mdl** (figura 5.3), compara la resposta entre el sistema no lineal i el sistema linealitzat amb 1 entrada i 3 sortides, amb realimentació completa d'estat. A la figura 5.6 es comprova que la resposta és molt semblant quan $G(0)$ està a prop del punt de treball pel qual es va linealitzar. Si $G(0) = 150$ [mg/dl], $G(t)$ mitjà és de 122.9 [mg/dl] pel sistema no lineal i de 129.3 [mg/dl] pel sistema linealitzat.

La figura 5.7 mostra que si ens allunyem del punt de treball, per exemple si $G(0) = 400$ [mg/dl], el sistema linealitzat reacciona molt lentament.

En tot cas, la simulació no mostra hipoglucèmies en el rang $G(0)[110-400]$ [mg/dl], per una variació de $p1$ [0-0.0002] i un increment del 10 % de $p3$.

Des d'un punt de vista teòric, en el qual fossin accessibles totes les variables, el sistema és controlable amb realimentació d'estat. El model linealitzat té un comportament acceptablement semblant al model no lineal a prop del punt de treball seleccionant.

Si be hi ha un cert error, la resposta es pot considerar acceptable, doncs queda sempre dins d'una franja-objectiu, de entre 90 i 120 [mg/dl]. Per tant es de suposar que no caldrà afegir un integrador.

A la realitat no es podran mesurar $I(t)$ ni $X(t)$, per tant el control per retorn d'estat complet és irrealitzable. Però aquest resultat facilitarà l'ajust d'un sistema de control basat en realimentació per observadors d'estat.

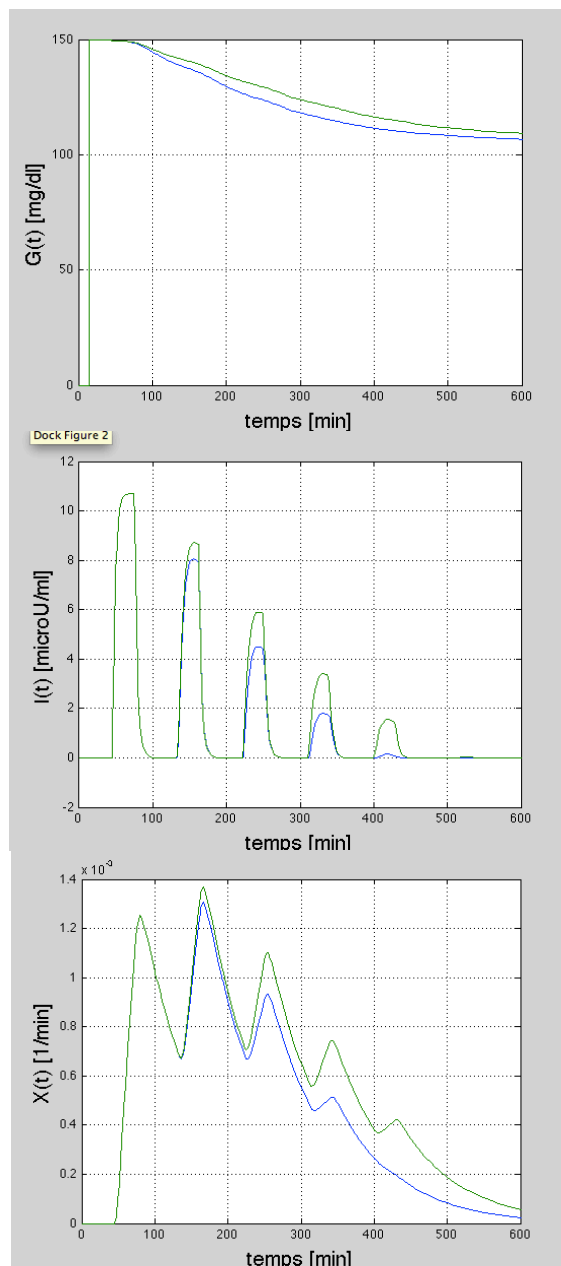


Fig. 5.6 Comparació resposta temporal entre sistema no lineal i sistema linealitzat, per $G(0) = 150$ [mg/dl].

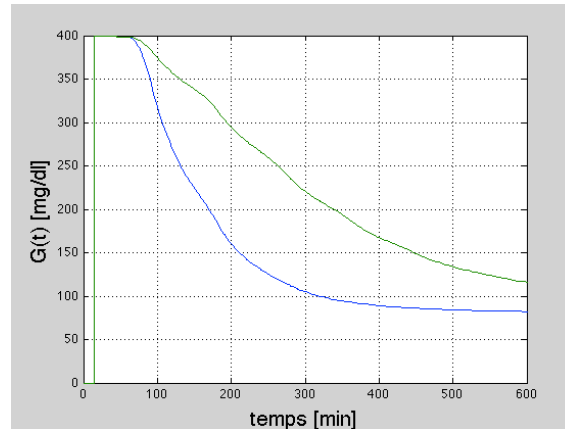


Fig. 5.7 Comparació resposta temporal entre sistema no lineal i sistema linealitzat, per $G(0) = 400$ [mg/dl].

```
% BeMEstatTotal1E3S.m
% Linealitzat el sistema amb 1 entrada/ 3 sortides
% Calcula la matriu de guany K
[a,b,c,d]=linmod('BeMlinealitzat1E3S',[0 0 100],0)
bessel3=[-0.9420,-0.7455+i*0.7112,-0.7455-i*0.7112]
bessel3=bessel3/30 % 30 vegades mes lent
K=acker(a,b,bessel3)
G0=150
X0=0
p1=0
p3=1
```

Fig. 5.8 Procediment *BeMEstatTotal1E3S.mdl*

5.2 Observador complet d'estat en s

A la pràctica, només $G(t)$ és accessible. Una forma de treballar consisteix en observar tots els estats.

El procés de disseny és el següent [36]:

1. Determinar la matriu de guany \mathbf{K} amb:

$$\det(\lambda I - (A - BK)) = 0, \quad (5.10)$$

de manera que tingui arrels en el semiplà esquerre i ubiqui els pols de forma apropiada per aconseguir les especificacions del sistema de control. La possibilitat de situar els pols de forma arbitrària al pla complexa està garantida per que el sistema és controlable.

2. Determinar la matriu **L** de guany de l'observador de forma que

$$\det(\lambda I - (A - LC)) = 0, \quad (5.11)$$

Tingui arrels en el semiplà esquerra i ubiqui els pols per aconseguir un comportament acceptable de l'observador. La possibilitat de situar els pols de l'observador de forma arbitrària en el pla complexa està garantida per que el sistema és observable.

3. Finalment, cal connectar l'observador amb la llei de realimentació d'estats complet, segons l'expressió:

$$u(t) = -K\hat{x}(t) \quad (5.12)$$

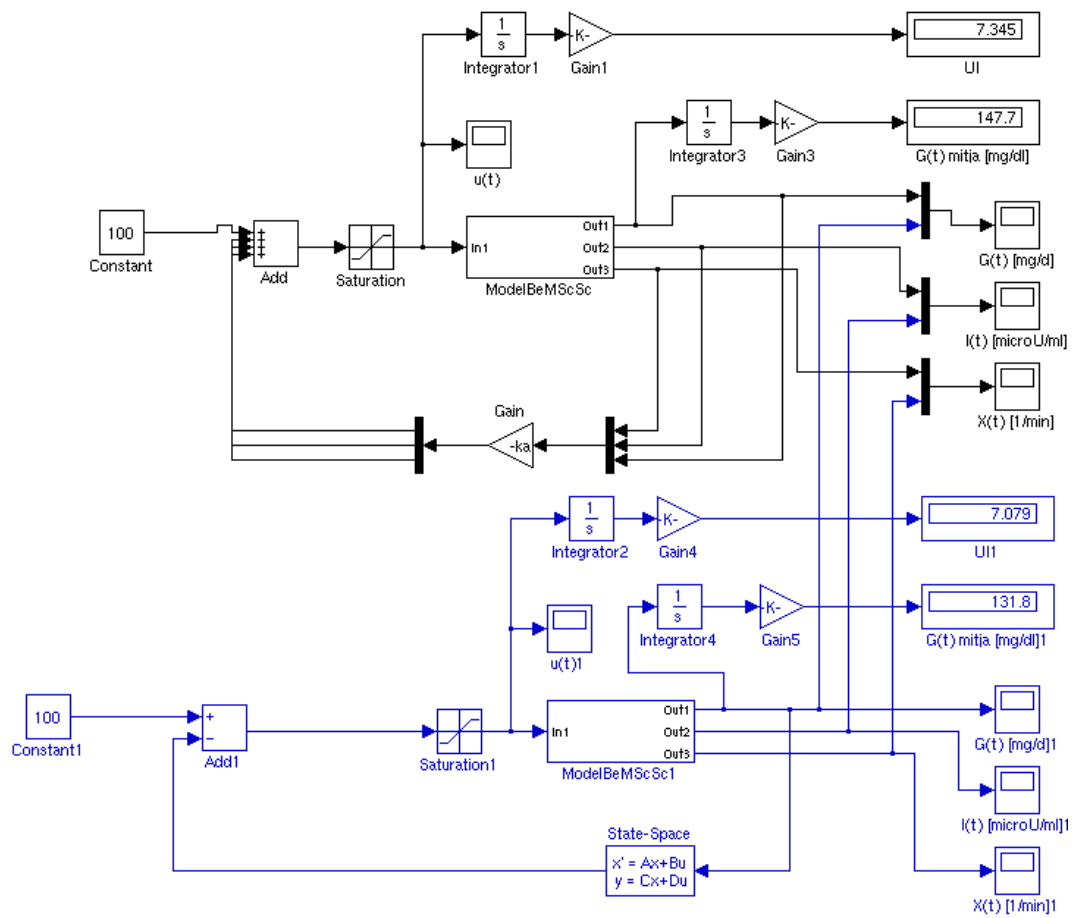
Es parteix del model amb una entrada i tres sortides, **BeMlinealitzat1E3S.mdl** (figura 3.11). S'escolleix un joc de 3 pols de Bessel alentits 30 vegades, es calcula la matriu de guany **K**.

Per calcular **L**, s'han fet els pols 12 vegades més ràpids. La matriu **C** s'ha de condicionar per seleccionar la fila adequada. El procediment **Obs.m** de la figura 5.10 fa els càlculs.

$$K = [2.4 \quad -4602 \quad 0.89]$$

$$L = \begin{bmatrix} -18.48 \\ -0.002 \\ 0.6949 \end{bmatrix}$$

L'esquema de la figura 5.9 **ComparaObsEstat1E3S.mdl**, compara la resposta del sistema de realimentació d'estat complet i l'observador complet. Les gràfiques de color blau corresponen al controlador d'estat. Les de color verd a l'observador. Es pot veure a la figura 5.11 que la proposta d'insulina de l'observador és molt més gran al principi. Per contra el controlador d'estat, té una entrada en forma de tren de polsos decreixents. El controlador treballa a tot el rang $G(0)=[110-400]$. En aquest cas $G(0) = 250$ [mg/dl]. Però, si es té en compte el marge de variació de $p_1[0-0.0002]$ i de p_3 , del 10%, el rang de treball de $G(0)$ baixa a $[110-320]$ [mg/dl].

Fig. 5.9 Esquema *ComparaObsEstat1E3S.mdl*.

```
% obs.m observador complet d'estat
[a,b,c,d]=linmod('BeMlinealitza1E3S',[0 0 100],0)
bessel3=[-0.9420,-0.7455+i*0.7112,-0.7455-i*0.7112];
bessel3=bessel3/30 % 30 vegades mes lent
ka=acker(a,b,bessel3)
p1=0;
p3=1;
G0=180; X0=0;
c=c(1,1:3) % seleccionar la part de la matriu C
p=12*bessel3;
l=acker(a',c',p)'
ae=a-b*ka-l*c;
be=1;
ce=-ka;
```

Fig. 5.10 Procediment *obs.m*

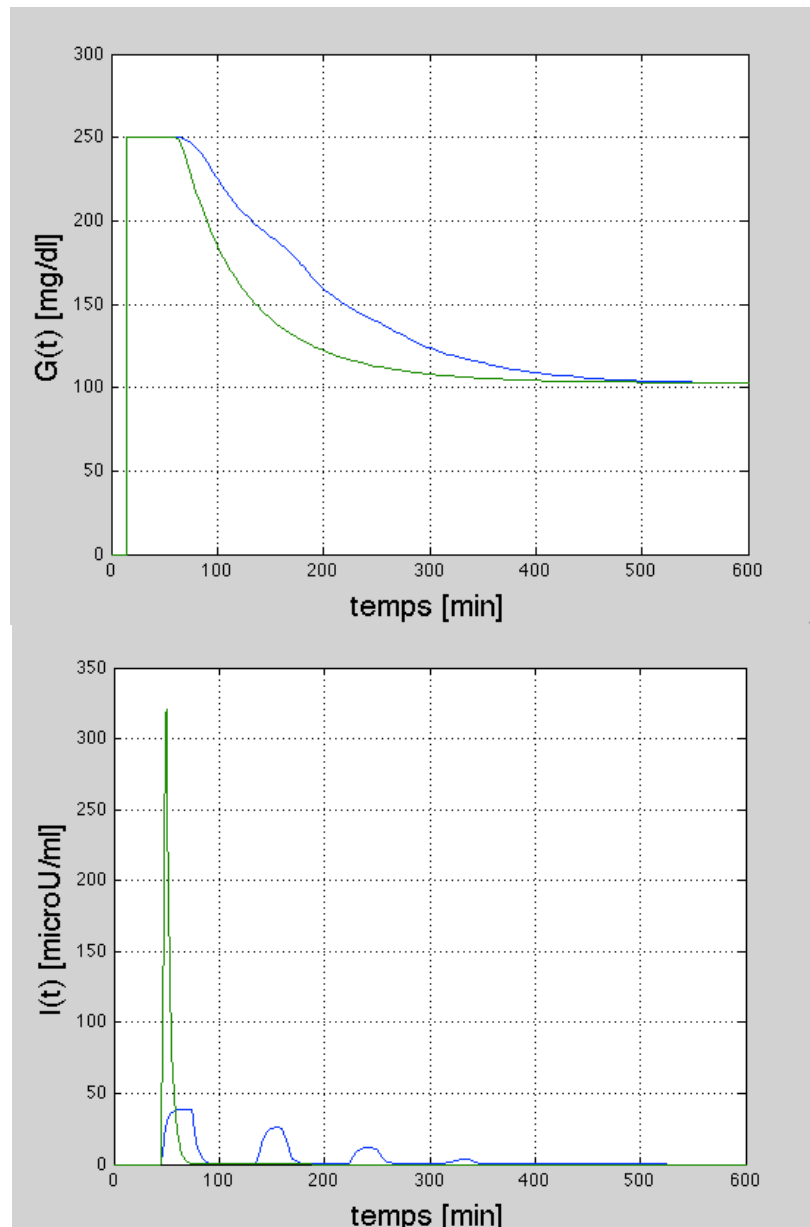


Fig. 5.11 Comparativa resposta control d'estat complet i observador complet en s.

5.3 Observador complet d'estat en z

Es selecciona un temps de mostreig $T_m = 0.2$ min. Els pols de bessell pel càlcul del guany k , es fan 30 vegades més lents. Els pols de l'observador es fan 12 vegades més ràpids. El procediment **ObsCompletdig.m** (figura 5.14) fa els càlculs. Les simulacions estan fetes amb l'esquema **ComparaObsCompletdig.mdl** de la figura 5.13.

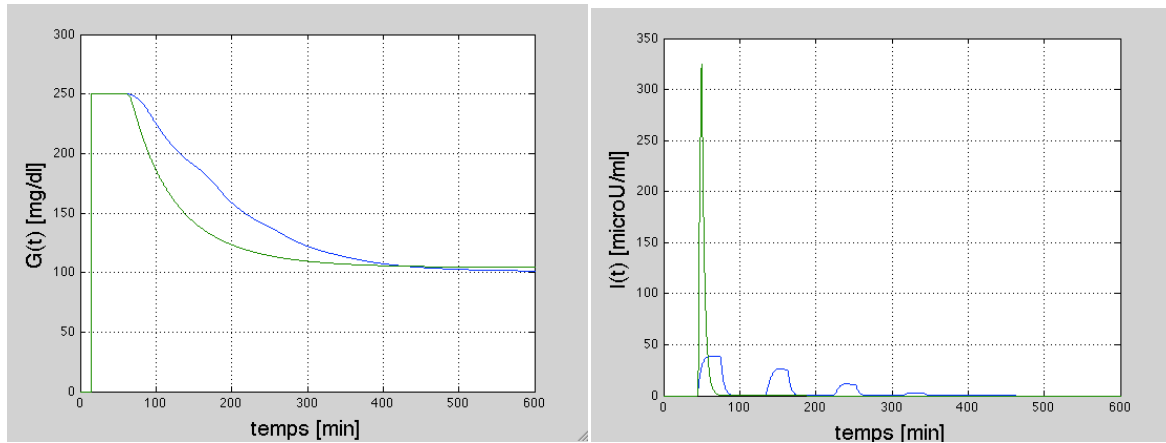


Fig. 5.12 Comparativa resposta control d'estat complet i observador complet digital.

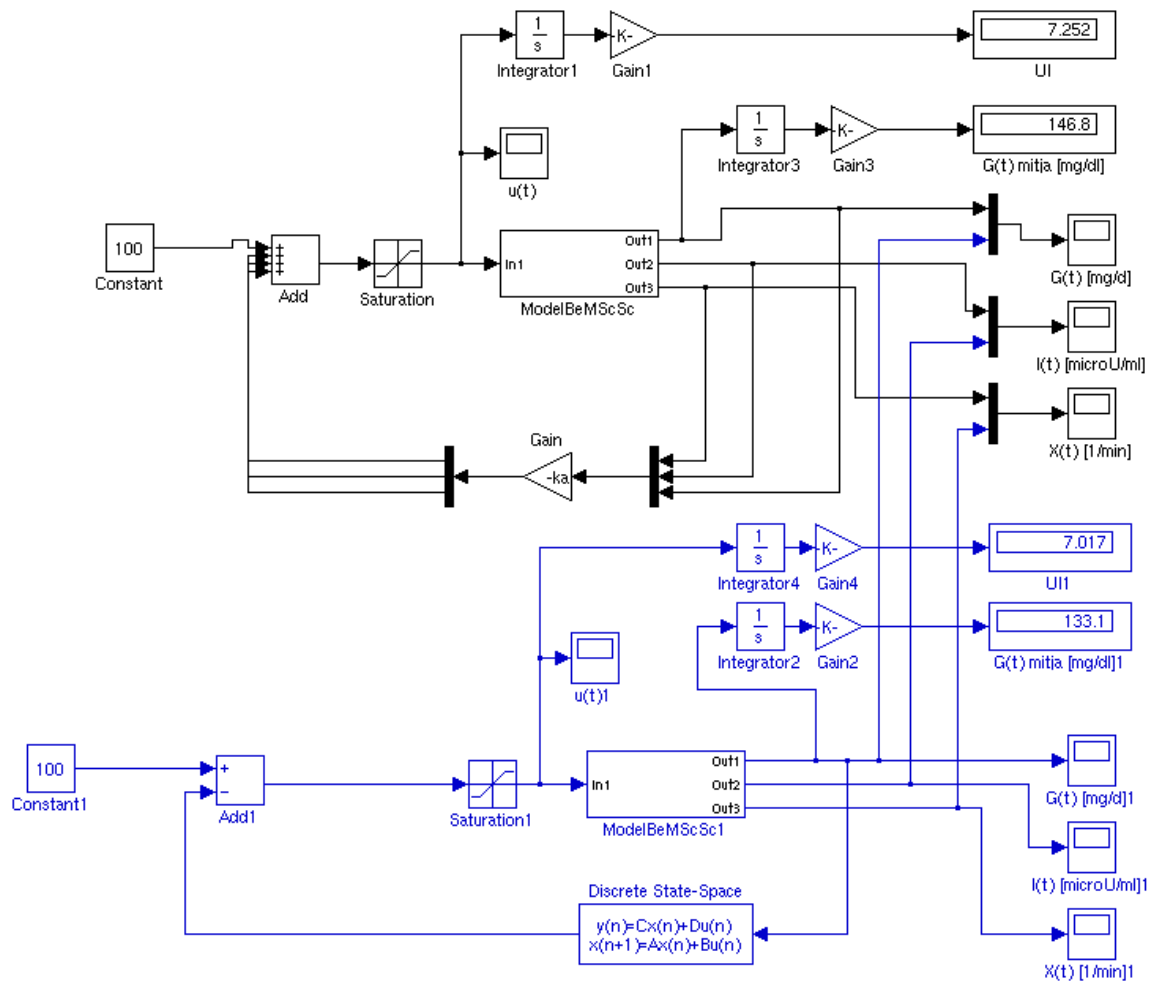


Fig. 5.13 Esquema *ComparaObsCompletdig.mdl*.

$$K = [2.3 \quad -4696 \quad 0.91]$$

$$L = \begin{bmatrix} -3.2679 \\ -0.0004 \\ 0.1372 \end{bmatrix}$$

La resposta és gairebé idèntica al controlador per observador d'estat complet en s. El rang de treball és $G(0)[110-340][\text{mg/dl}]$, per una variació de $p1[0-0.0002]$ i d'un 10 % de $p3$.

La figura 5.12 mostra la comparació entre el control d'estat complet i l'observador complet en z.

```
% ObsCompletDig.m
[a,b,c,d]=linmod('BeMlinealitza1E3S',[0 0 100],0)
bessel3=[-0.9420,-0.7455+i*0.7112,-0.7455-i*0.7112]
bessel3=bessel3/30 % 30 vegades mes lent
ka=acker(a,b,bessel3)
p1=0; p3=1; G0=350
c1=c(1,1:3) % seleccionar la part de la matriu C

p=12*bessel3;
l=acker(a',c1',p) '

ae=a-b*ka-l*c1;
be=1;
ce=-ka;
de=0;
% Digital
Tm=0.2
sys =ss(a,b,c,d);
sysd=c2d(sys,Tm);
[ad,bd,cd,dd]=ssdata(sysd);
g=tf(sysd);
% Pols Bessel3 passats al pla z
polsObs=exp(Tm*p)
c1d=cd(1,1:3);
Ld=acker(ad',c1d',polsObs)';

pod=exp(Tm*bessel3);
Kad=acker(ad,bd,pod)
aed=ad-bd*Kad-Ld*c1d;
bed=Ld;
ced=-Kad;
ded=0;
```

Fig. 5.14 Procediment *ObsCompletDig.m*

5.4 Observador d'ordre reduït en s

El controlador per observador d'ordre reduït es basa en fer la mesura directa d'aquelles variables d'estat que siguin accessibles i estimar les que no ho son. En el cas que ens ocupa $G(t)$ es pot mesurar. Les altres dues, $I(t)$ i $X(t)$ no.

El procediment **ObsRed.m** (figura 5.17) parteix del model amb una entrada i tres sortida **BeMlinealitzatE3S.mdl**, amb el joc de 3 pols de Bessel per calcular la matriu de guany **K**, alentits 30 vegades, amb la fórmula d'Ackermann.

Un altre condició que han d'acomplir les equacions és que la primera variable d'estat coincideixi amb la sortida mesurable. **ObsRed.m** canvia l'ordre per fer que la primera variable d'estat es correspongui amb la sortida.

Com a pols de l'observador, se'n agafen 2 de Bessel, 10 vegades més ràpids que els anteriors. El resultat són:

$$K = [0.9 \quad 2.4 \quad -4602]$$

$$Lr = \begin{bmatrix} -57.51 \\ -0.003 \end{bmatrix}$$

L'esquema **ComparaObsRed.mdl** de la figura 5.16, fa la comparativa entre el control per retorn d'estat complet (color blau) i l'observador d'ordre reduït (color verd). El controlador actua correctament en tot el rang de treball [110-350] [mg/dl], per un marge de variació de $p1[0-0.00025]$, i $p3$ del 10 %. La figura 5.15 mostra les respostes comparades entre el control per observador reduït en s i el control per retorn total d'estat.

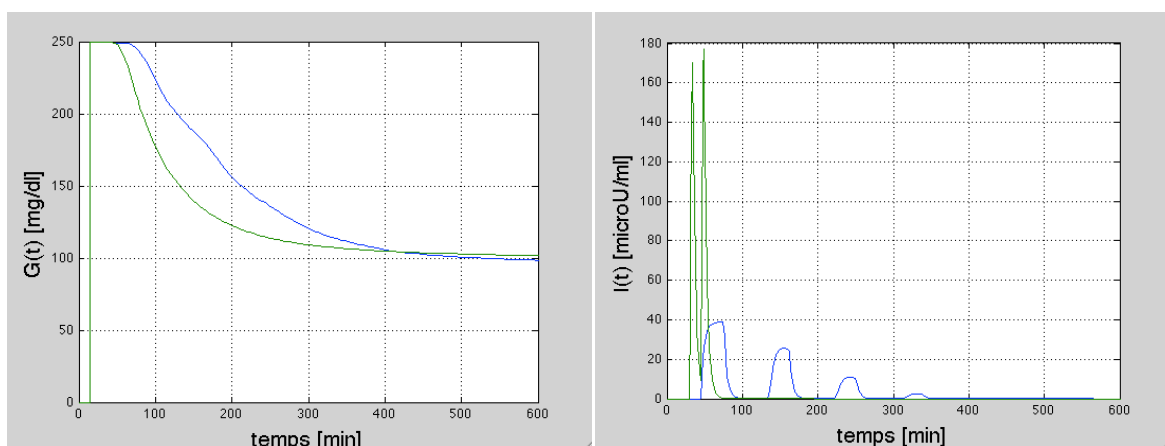
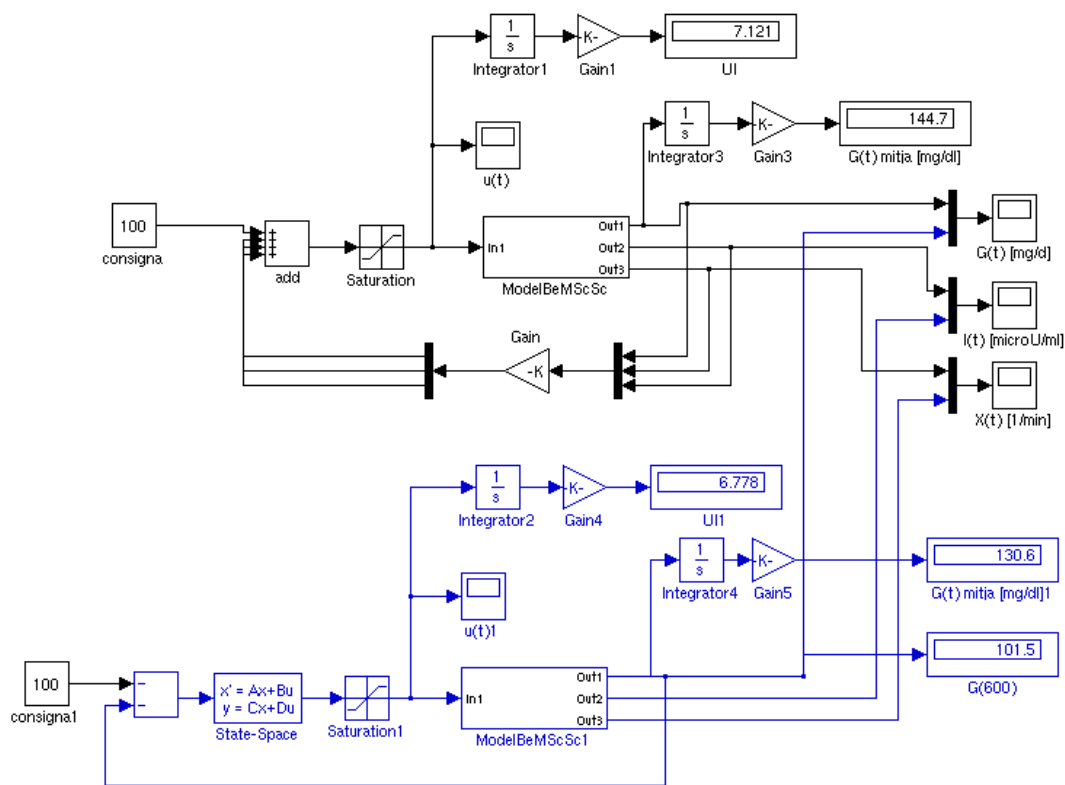


Fig. 5.15 Comparativa resposta control d'estat complet i observador reduït en s.

Fig. 5.16 Esquema *ComparaObsRed.mdl*

5.5 Observador d'ordre reduït en z

Es selecciona un temps de mostreig $T_m = 0.2$ min. Els pols de bessell pel càlcul del guany es fan 30 vegades més lents. Els pols de bessell de l'observador reduït es fan 10 vegades més ràpids que els anteriors. El procediment **ObsRedz.m** (figura 5.21) fa els càlculs.

$$K = [0.9 \quad 2.4 \quad -4602]$$

$$Lr = \begin{bmatrix} -54.338 \\ -0.0039 \end{bmatrix}$$

La resposta en z és pràcticament idèntica al sistema en s, i pot treballar per $G(0)[110-380][\text{mg/dl}]$, amb una variació de $p_1[0-0.00025]$ i un increment de p_3 del 10%. La figura 5.18 mostra l'esquema parcial de **ComparaObsRedz.mdl**. La resposta es pot observar a la figura 5.19.

```

% ObsRed.m
% Observador ordre reduït
% Model linealitzat 1S3E

[A,B,C,D]=linmod('BeMlinealitzatE3S',[0 0 100],0);

bessel3=[-0.9420,-0.7455+i*0.7112,-0.7455-i*0.7112];
bessel3=bessel3/30; % 30 vegades més lent

% Reordenar les matrius per que la sortida es correspongui
amb
% la primera variable d'estat.

a2=[A(:,3),A(:,1),A(:,2)];
A=[a2(3,:);a2(1,:);a2(2,:)];
B=[B(3);B(1:2)];
C=[1 0 0];
D= 0

K=acker(A,B,bessel3);

G0=180;
p1=0
p3=1

Aaa=A(1,1);
Aab=A(1,2:3);
Aba=A(2:3,1);
Abb=A(2:3,2:3);
Ba=B(1);
Bb=B(2:3);
Ka=K(1);
Kb=K(2:3);

% Pols bessel 10 vegades més ràpids

Po=[-0.866+j*0.5,-0.866-j*0.5]*10/30;

Lr=acker(Abb',Aab',Po)

Ar=Abb-Lr*Aab+(Bb-Lr*Ba)*(-Kb);
Br=Ar*Lr+Aba-Lr*Aaa+(Bb-Lr*Ba)*(-Ka);
Cr=-Kb;
Dr=-Ka-Kb*Lr;

```

Fig. 5.17 Procediment *ObsRed.m*

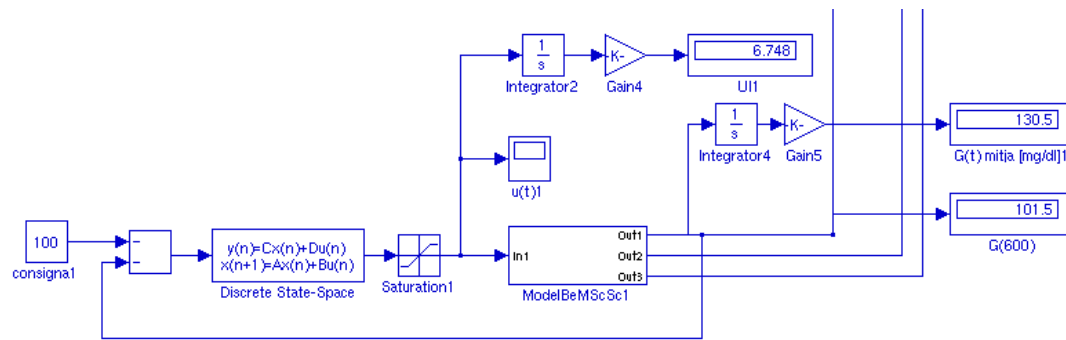
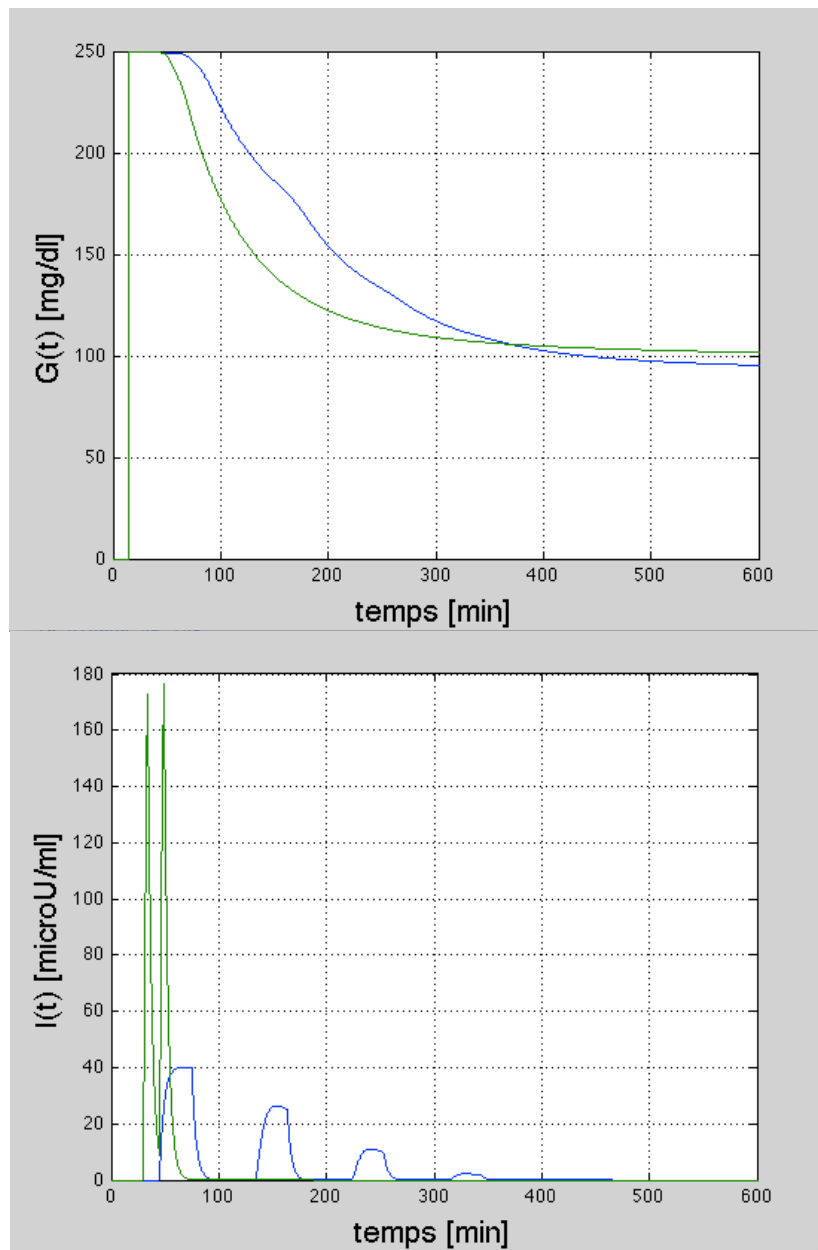
Fig. 5.18 Esquema parcial de *ComparaObsRedz.mdl*.

Fig. 5.19 Comparativa resposta control d'estat complet i observador reduït en z.

```

% ObsRedz.m
% Observador ordre reduït en z
% Model linealitzat 1S3E

[A,B,C,D]=linmod('BeMlinealitzatE3S',[0 0 100],0);
bessel3=[-0.9420,-0.7455+i*0.7112,-0.7455-i*0.7112];
bessel3=bessel3/30; % 30 vegades mes lent

% Reordenar les matrius per que la sortida es correspongui
% amb la primera variable d'estat.
a2=[A(:,3),A(:,1),A(:,2)];
A=[a2(3,:);a2(1,:);a2(2,:)];
B=[B(3);B(1:2)];
C=[1 0 0];
D= 0

% Digital
Tm = 0.2
sys =ss(A,B,C,D);
sysd=c2d(sys,Tm);
[A,B,C,D]=ssdata(sysd); % Sistema en z

bessel3=exp(Tm*bessel3); % pols guany en z
K=acker(A,B,bessel3);

G0=180;
p1=0
p3=1

Aaa=A(1,1);
Aab=A(1,2:3);
Aba=A(2:3,1);
Abb=A(2:3,2:3);
Ba=B(1);
Eb=B(2:3);
Ka=K(1);
Kb=K(2:3);

% Pols bessel 10 vegades més ràpids
Po=[-0.866+j*0.5,-0.866-j*0.5]*10/30;
Po=exp(Tm*Po); % pols observador en z
Lr=acker(Abb',Aab',Po)';
Ar=Abb-Lr*Aab+(Eb-Lr*Ba)*(-Kb);
Br=Ar*Lr+Aba-Lr*Aaa+(Eb-Lr*Ba)*(-Ka);
Cr=-Kb;
Dr=-Ka-Kb*Lr;

```

Fig. 5.20 Procediment *ObsRedz.m*

6. Controlador per assignació de pols

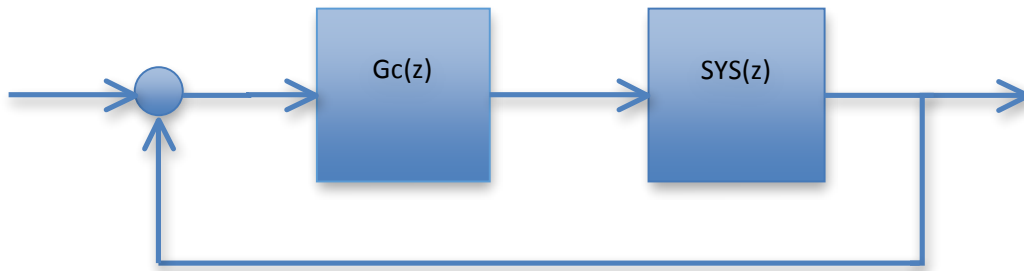
Per un sistema en $SYS(z)$ tal que:

$$SYS(z) = \frac{B(z)}{A(z)} = \frac{B_0 + B_1 z^{-1} + B_2 z^{-2} + \dots + B_{nb} z^{-nb}}{A_0 + A_1 z^{-1} + A_2 z^{-2} + \dots + A_{na} z^{-na}} z^{-d} \quad (6.1)$$

Es vol dissenyar un controlador $Gc(z)$ amb la següent funció de transferència:

$$Gc(z) = \frac{G(z)}{R(z)} = \frac{G_0 + G_1 z^{-1} + G_2 z^{-2} + \dots + G_{ng} z^{-ng}}{H_0 + H_1 z^{-1} + H_2 z^{-2} + \dots + H_{nh} z^{-nh}} z^{-d} \quad (6.2)$$

La figura 6.1 mostra el diagrama de blocs d'un control per assignació de pols.



*Fig. 6.1 Sistema de control per assignació de pols.
(Font: apunts Control Digital de Sistemes)*

Es defineix:

- l'ordre del numerador del controlador com $ng = na - 1$.
- l'ordre del denominador del controlador com $nh = na - 1$.
- El nombre total de pols a col·locar és $nt = 2 na - 1$.

On 'na' és l'ordre del sistema.

En el cas que ens ocupa, l'ordre del sistema és 3, per tant $nt = 5$.

S'han fet servir les funcions de disseny de controladors d'assignació de pols escrites per Roca [43], el llistat de les quals està en l'annex 2. A la funció:

assig_pols(gz, nh, ng, pols)

s'informen la funció de transferència en z del sistema (gz, en forma de potències positives de z), el nombre de pols de la funció de transferència del controlador (nh = 2), el nombre de zeros del controlador (ng = 2) i el pols desitjats. A la seva vegada, aquesta funció crida a les funcions **formaFILT()** i **calMp()**.

S'escollen 5 pols de bessel alentits 10 vegades.

bessel5=[-0.9264,-0.5906+i*0.9072,-0.5906-i*0.9072,-0.8516+i*0.4427,-0.8516-i*0.4427]

la funció de transferència del sistema en z és:

$$SYS(z) = \frac{-5.391e-08z^2-2.127e-07z-5.243e-08}{z^3-2.946z^2+2.892z-0.9459} \quad (6.3)$$

I el controlador:

$$Gc(z) = \frac{79.23-159.8z^{-1}+80.57z^{-2}}{1-1.978z^{-1}+0.9796z^{-2}} \quad (6.4)$$

El càlcul del controlador el fa el procediment **assignaPols.m** (figura 6.4). L'esquema **comparaAssigPolsPIDz.mdl** de la figura 6.2, fa la comparació entre el controlador d'assignació de pols i un PID en z amb estructura industrial.

On $K_p = 0.6$, $T_i = 29747$, $T_d = 21.48$ $T_m = 0.2$

Si es compara la resposta del controlador d'assignació de pols (verd) i la del PID amb estructura industrial en z (blau, figura 6.3)), es pot veure que G(t) és força similar, amb una mitjana de 120 [mg/dl] per tots dos controladors, per una G(0) = 160 [mg/dl].

En canvi, la forma de la corba I(t) és molt diferent. La quantitat d'insulina injectada és de 3.76 UI pel PID i de 3.2 UI.

L'acompliment del controlador no es considera acceptable. Rang de treball de G(0) està restringit a [150-320][mg/dl], excessivament curt, amb una variació de p1[0-0.00014] i un increment màxim de p3 del 10%.

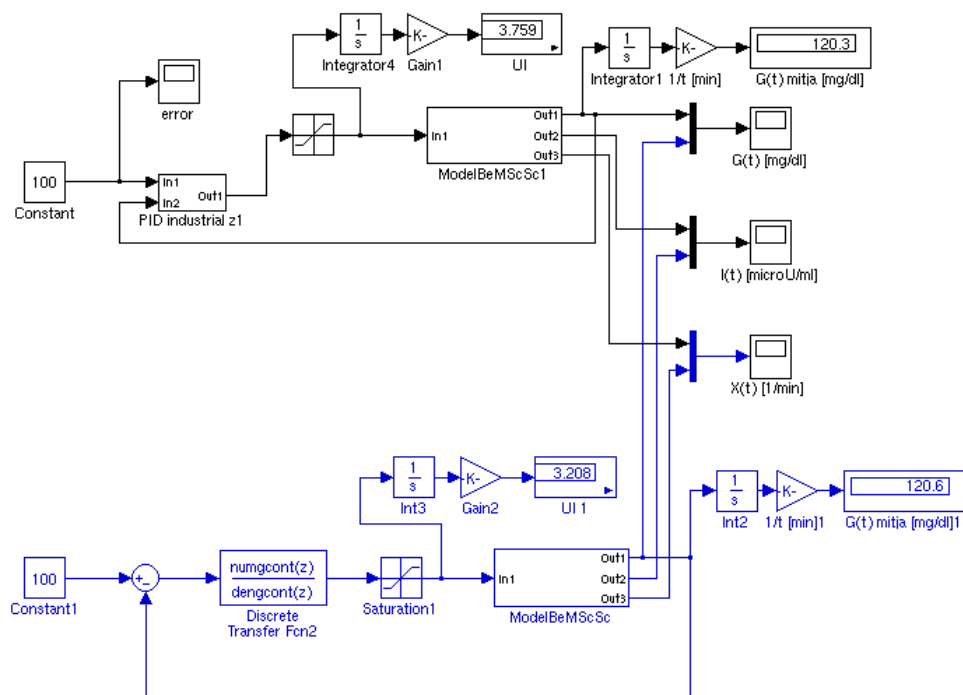
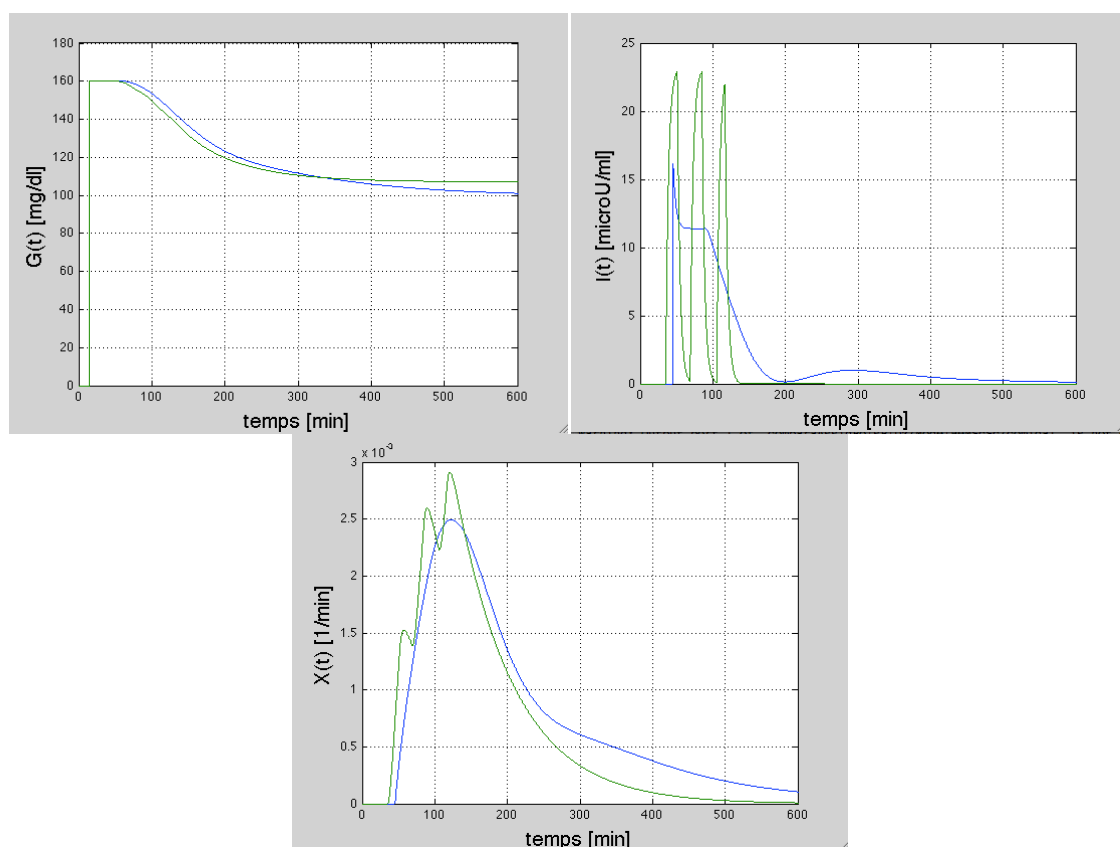
Fig. 6.2 Esquema *ComparaAssigPolsPIDz.mdl*.

Fig. 6.3 Comparativa resposta control per assignació de pols i PID d'estructura industrial en z.

```

% assignaPols.m
[a,b,c,d]=linmod('BeMlinealitza',[100 0 0],0);
p1=0;
p3=1;
G0=160;
Tm=0.2;

sys =ss(a,b,c,d);
sysd=c2d(sys,Tm);
[ad,bd,cd,dd]=ssdata(sysd);
g=tf(sysd);
g(1);

% Pols Bessel5 passats al pla z

bessel5=[-0.9264,-0.5906+i*0.9072,-0.5906-i*0.9072,-
0.8516+i*0.4427,-0.8516-i*0.4427]/10;
pd=exp(Tm*bessel5);

[gcont]=assig_pols(g(1),2,2,pd);

% Determinació del numerador i denominador de la funció de
transferència informada al controlador en el esquema
[numg ,deng, Tm]=tfdata(g(1) , 'v');
[numgcont,dengcont,Tm]=tfdata(gcont, 'v');

% Control24h.m
G0 = 150; % condicio inicial
p1 = 0;
p3 = 1;
Tm = 0.2; % temps de mostreig
ta = 15; % temps pre-avis

```

Fig. 6.4 Procediment AssignaPols.m

7. Control Fuzzy

7.1 Generalitats

El control fuzzy, difús o borros és aquell en el que les variables son graduals. Se'n diuen variables lingüístiques, i el seu valor es modifica segons una funció de pertinença

Una variable lingüística acostuma a tenir 3 o 5 graus de pertinença. Son variables que tracten de descriure magnituds d'una forma genèrica, potser més relacionada amb la percepció humana de les coses. Podem definir una variable numèrica que contingui la temperatura d'una habitació. A la pregunta de quina temperatura fa, es podria contestar: 21 graus. Una variable lingüística podria expressar-se en termes de si fa fred, s'està confortable o fa calor. Un altre exemple podria ser una variable que definís l'estat d'una persona, en forma de gradació: molt cansat, cansat, be, força be, pletòric ... Les figures 7.1 i 7.2 mostren exemples de variables lingüístiques amb 5 graus de pertinença.

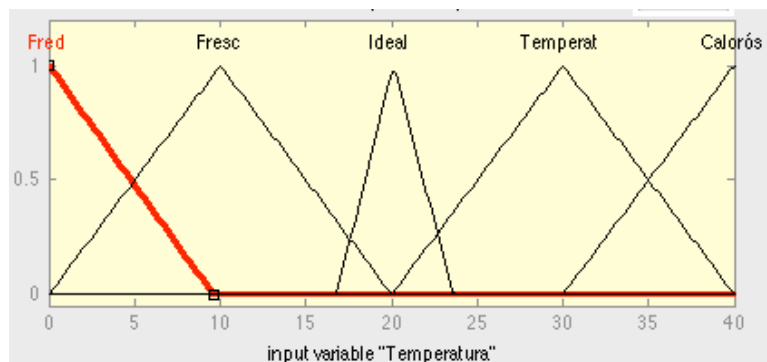


Fig. 7.1. Exemple de variable lingüística amb 5 graus de pertinença.

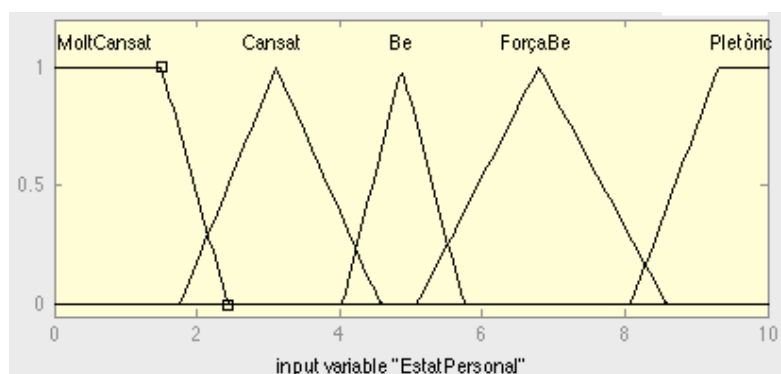


Fig. 7.2. Exemple de variable lingüística amb 5 graus de pertinença.

Existeixen diferents tipus de funció de pertinença: triangulars, trapezoïdals, gaussianes ... La figura 7.3 mostra la definició d'algunes funcions.

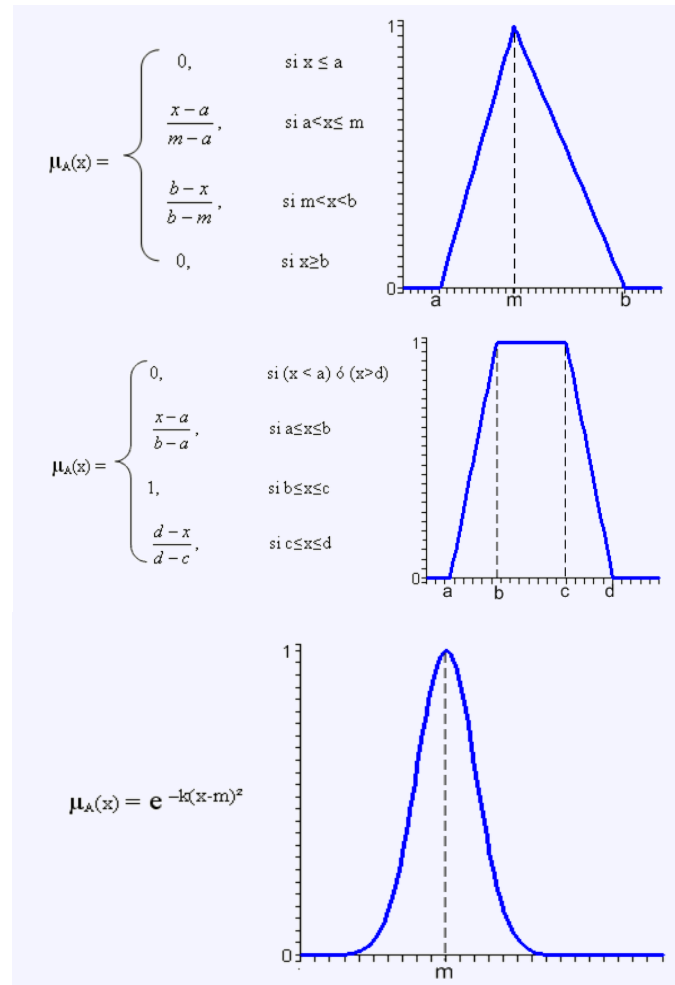


Fig. 7.3 Diferents tipus de funcions de pertinença. (Font: [48]).

Es considera que un control fuzzy és adequat quan:

- El sistema està mal modelat.
- Quan el cost del model és molt elevat.
- Sistema és molt complexa i el coneixement humà és superior.
- Adequat quan no és crític tenir un error estacionari zero.

En el cas que ens ocupa, el control de glucosa d'un diabètic DM1, a priori, sembla una bona idea fer servir el coneixement expert del pacient i traslladar-ho al control. L'esforç per fer un model d'un sistema biològic és enorme i es considera impossible que el model sigui acurat.

En realitat, la resposta d'aquest control, no requereix d'una precisió elevada. N'hi ha prou de mantenir el nivell de glucosa dintre de la franja 90-120 [mg/dl]. Be, aquest serien els valors per una persona sana. En un DM1 és acceptable modificar la franja entre 90-140 [mg/dl].

Aquest TFG està enfocat a resoldre el control nocturn. Això acota molt les condicions de contorn i pertorbacions possibles.

Durant les hores nocturnes no s'espera pertorbacions com ara àpats, exercici, situacions d'estrès o de perill que provoquin segregació d'adrenalina ...

Una situació que sí afectarà al nivell de glucosa per la nit, i molt, serà la possible recàrrega muscular en cas d'exercici previ durant el dia. Una variable molt clara seria la que descrivís la intensitat d'aquest exercici previ.

L'única mesura directa continua essent la glucosa. Les variables addicionals, hauran de ser informades per l'usuari.

7.2 Control amb una variable

Es farà un sistema fuzzy, amb l'esquema de la figura 7.4:

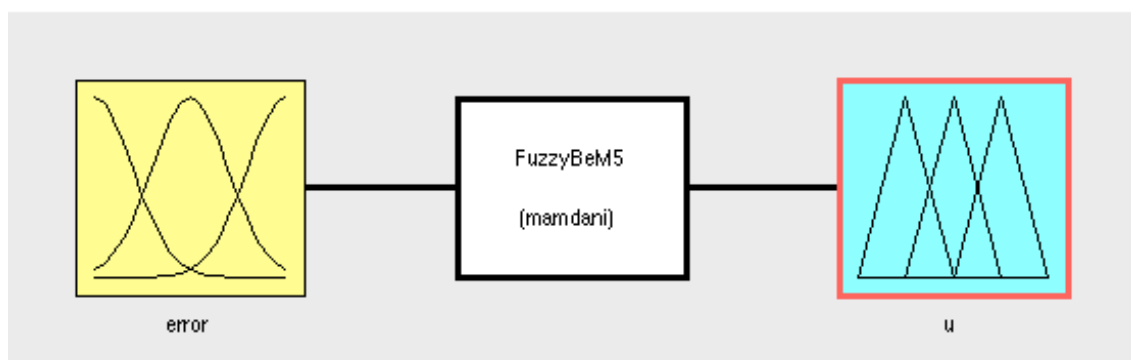


Fig. 7.4 Esquema control Fuzzy amb una entrada/sortida.

La variable lingüística entrada, no serà un altre que l'**error** entre la consigna i la mesura de glucosa (figura 7.5).

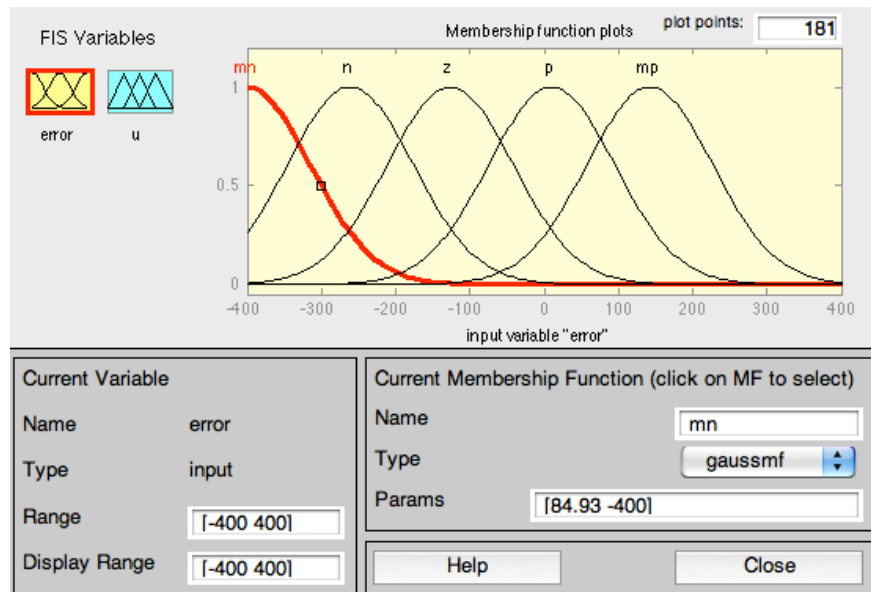


Fig. 7.5 Variable d'entrada 'error'

En aquest cas, es vol ampliar el rang de treball del controlador a $G(0) = [110-500]$ [mg/dl]. El rang de la variable lingüística error, es fa coincidir amb el valor màxim de l'error que es pot esperar, que és de 400.

Es defineix la sortida u (figura 7.6), que serà la quantitat d'insulina proposada a injectar al sistema-pacient. El rang d'aquesta variable limita el pic de la quantitat d'insulina proposada pel controlador.

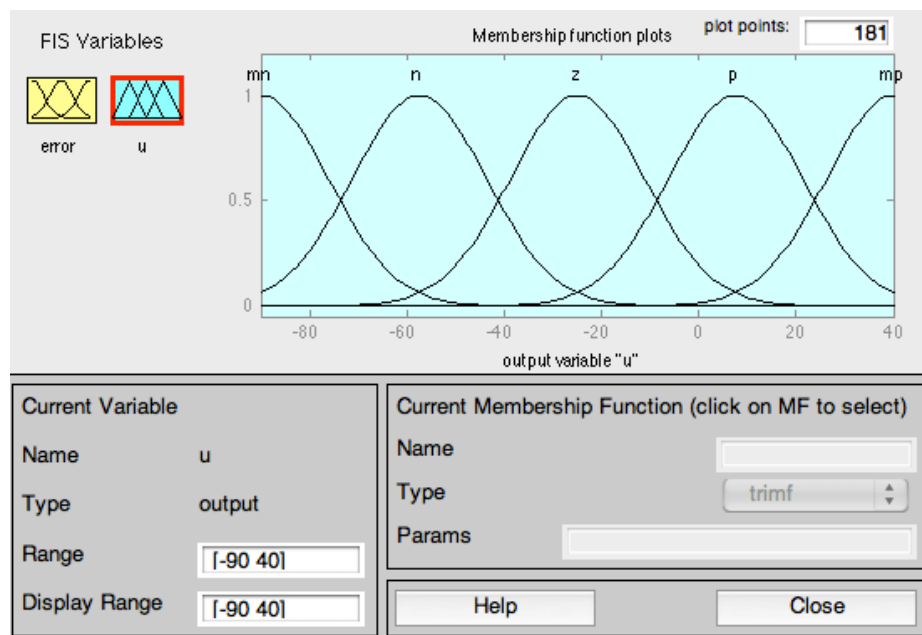


Fig. 7.6 Variable de sortida 'u'

Totes dues variables es defineixen amb 5 graus de pertinença, amb funcions de tipus gaussià.

Les regles es programen en el motor d'inferència mandani:

1. if (error is mn) then (u is mn)
2. if (error is n) then (u is n)
3. if (error is z) then (u is z)
4. if (error is p) then (u is p)
5. if (error is mp) then (u is mp)

L'esquema **FuzzyBeM.m**, mostrat a la figura 7.7, implementa aquest esquema de control, juntament amb el **FuzzyBeM5.fis**.

El rang de funcionament acceptable de $G(0)$, és de $[110-400]$ [mg/dl], si es tenen en compte els marges de variació de $p1$ $[0-0.00035]$ i de $p3$ del 30%,

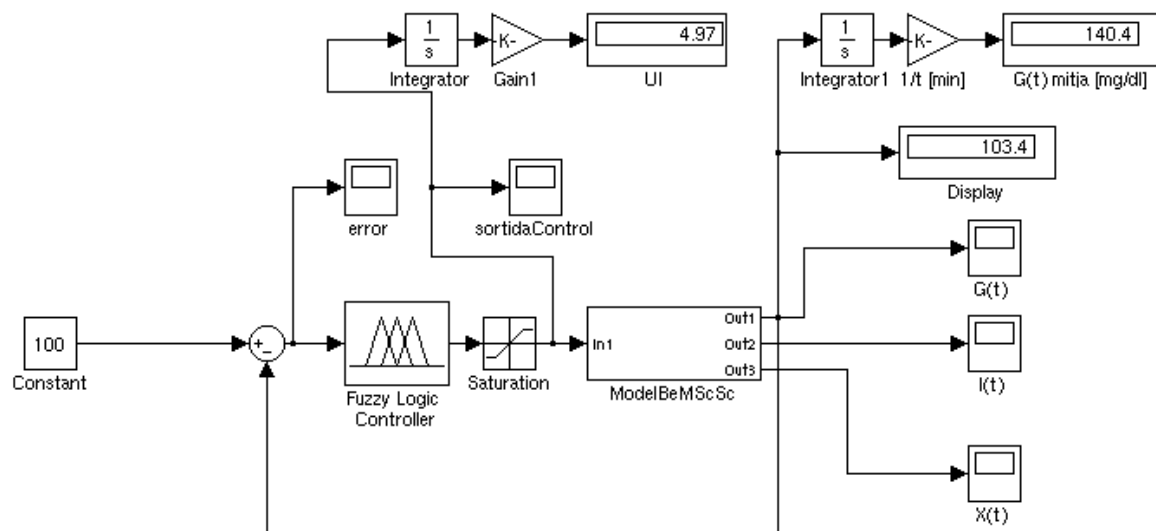


Fig. 7.7 Esquema de control **FuzzyBeM.mdl**.

La figura 7.8 mostra la resposta temporal $G(t)$ i $I(t)$ per $G(0) = 180$ [mg/dl].

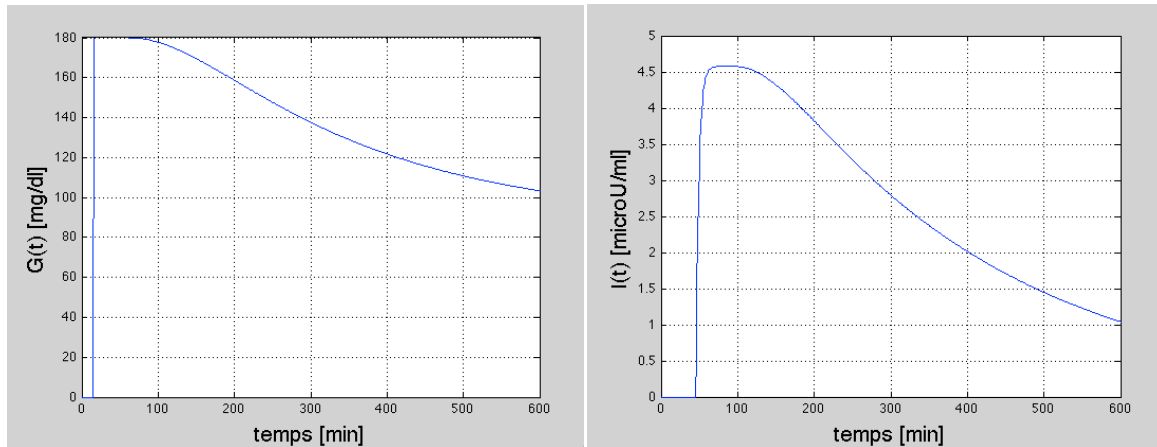


Fig. 7.8 Resposta temporal per $G(0) = 180$ [mg/dl]

7.3 Control amb dues variable

Com s'ha vist amb anterioritat, l'equilibri de glucosa està molt afectat per l'exercici previ. Un exercici intens i perllongat en les hores prèvies suposarà una modificació del paràmetres interns del model. Això pot fer que el controlador porti al pacient a un estat d'hipoglucèmia perillós.

En els controladors implementats amb anterioritat, els paràmetres de control (k_p , T_i , T_d pels PID o els pols seleccionats per l'observador) son fixes. El que s'ha fet és verificar la robustesa del controlador davant variacions de certs paràmetres, que s'associen amb l'esforç físic previ i amb la recarrega muscular posterior.

El pacient te la informació respecte a l'exercici que ha fet durant la vigília. El controlador no te cap forma de conèixer aquesta informació, a no ser que l'usuari la proporioni.

Si el sistema de control tingués en compte l'esforç físic, podria modular la proposta de insulina i limitar-la si es considera que s'ha fet molt d'exercici.

Es defineix una nova variable lingüística d'entrada anomenada **exercici**, amb tres graus de pertinença (figura 7.9):

{gens, poc, molt}

amb un rang de [0-10]

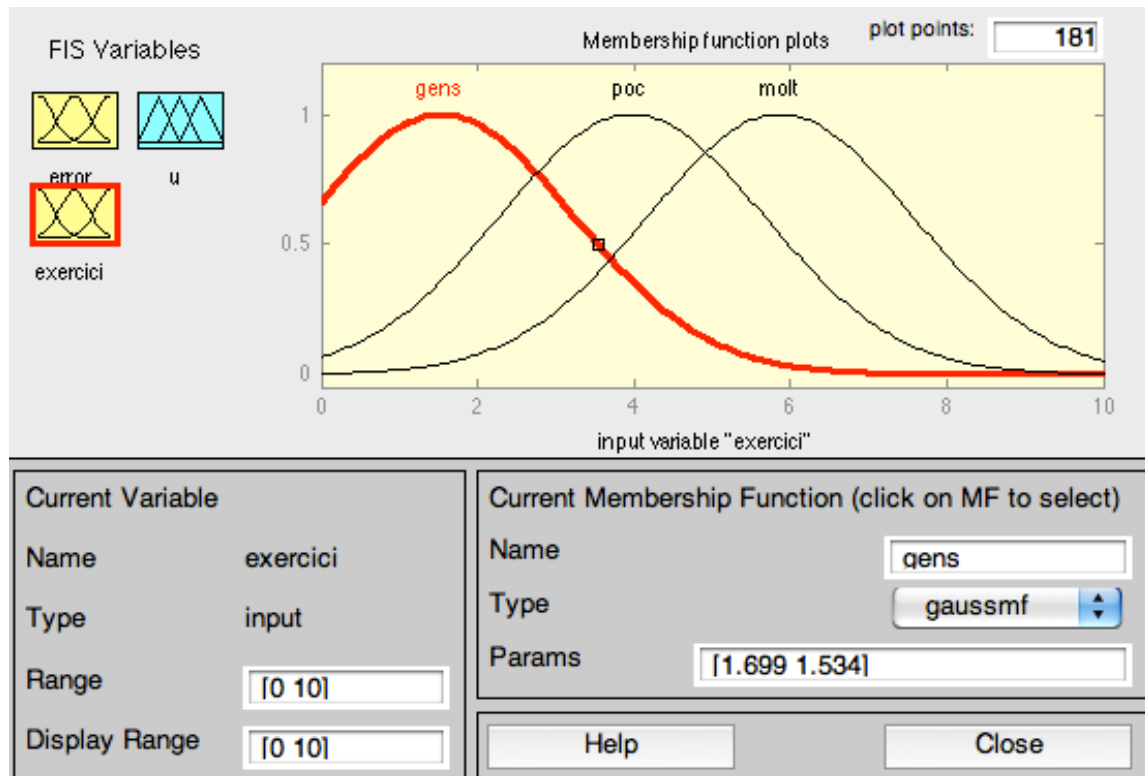


Fig. 7.9 Variable d'entrada 'exercici'

Ara l'esquema de control fuzzy és de la figura 7.10:

Les regles programades al motor d'inferència són:

1. if (error is mn) and (exercici is gens) then (u is mn)
2. if (error is n) and (exercici is gens) then (u is n)
3. if (error is z) and (exercici is gens) then (u is z)
4. if (error is p) and (exercici is gens) then (u is p)
5. if (error is mp) and (exercici is gens) then (u is mp)
6. if (error is mn) and (exercici is poc) then (u is mn)
7. if (error is n) and (exercici is poc) then (u is z)
8. if (error is z) and (exercici is poc) then (u is z)
9. if (error is p) and (exercici is poc) then (u is p)
10. if (error is mp) and (exercici is poc) then (u is mp)
11. if (error is mn) and (exercici is molt) then (u is n)
12. if (error is n) and (exercici is molt) then (u is z)
13. if (error is z) and (exercici is molt) then (u is p)
14. if (error is p) and (exercici is molt) then (u is p)
15. if (error is mp) and (exercici is molt) then (u is mp)

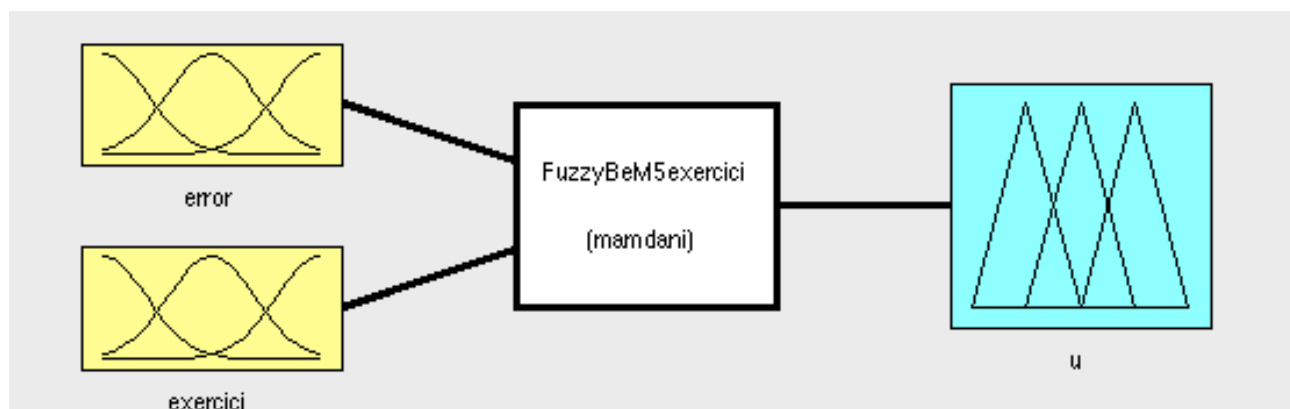


Fig. 7.10 Esquema control Fuzzy amb dues entrades i una sortida.

L'esquema **FuzzyBeMexercici.mdl**, de la figura 7.10, fa la comparativa amb el control fuzzy amb una entrada i el control amb dos entrades. El segon control es diu **FuzzyBeM5exercici.fis**.

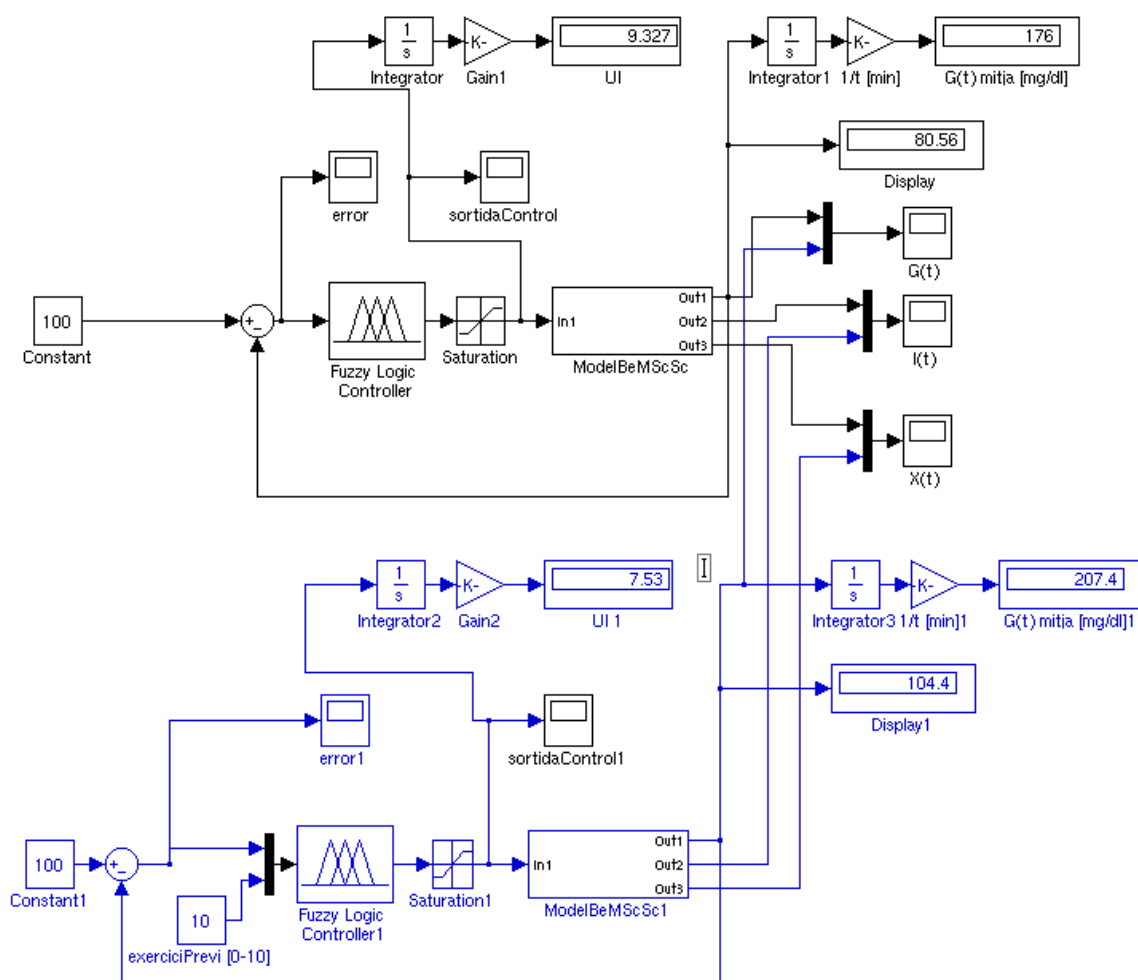


Fig. 7.11 Esquema de control **FuzzyBeMexercici.mdl**.

Ara, l'usuari pot informar la “quantitat” d'exercici previ, valorant-lo entre 0 i 10. Si s'informa un 0, vol dir que no s'ha fet gens d'exercici i el controlador es comportarà exactament igual que el que només té una entrada. Si s'informa un 10, vol dir que ha estat un exercici de llarga durada, potser extenuant i el sistema limitarà la quantitat d'insulina a injectar.

Per simular aquesta situació, es modifiquen els paràmetres $p1$ i $p3$, que modelen el consum de glucosa independent de la insulina i la sensibilitat a la insulina respectivament.

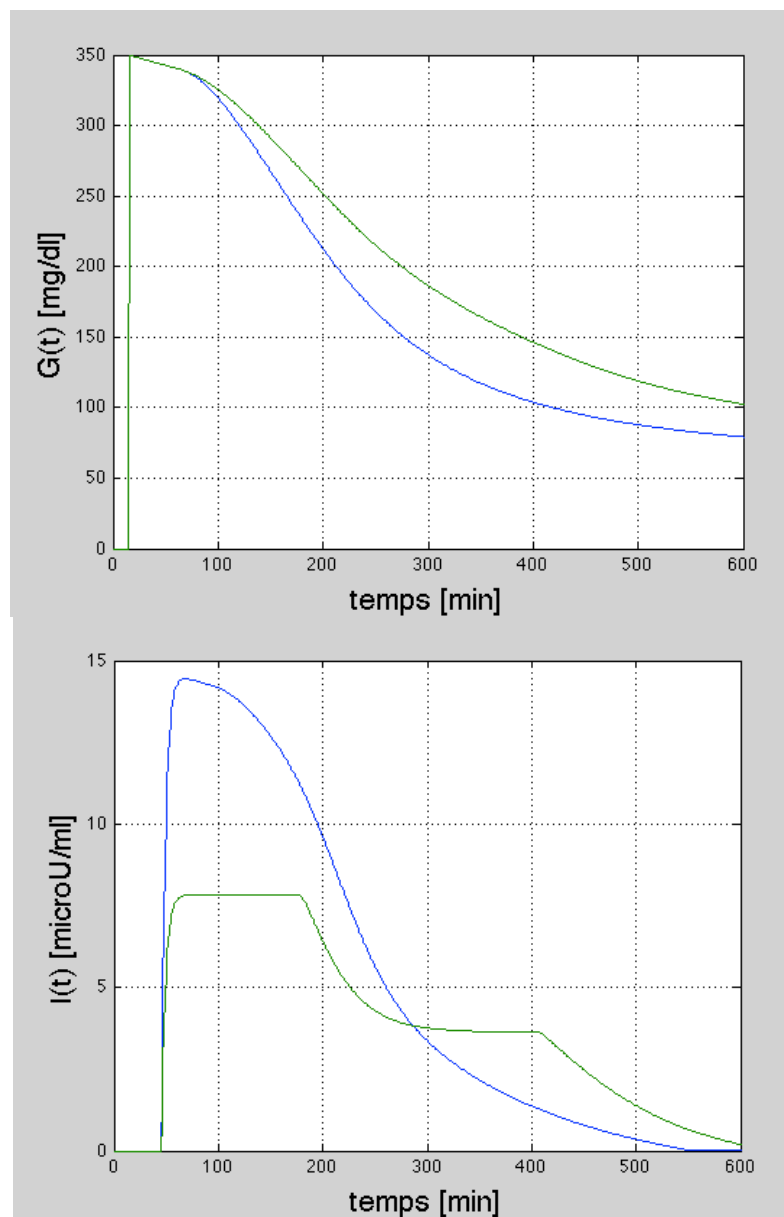


Fig. 7.12 Resposta temporal per $G(0) = 350$ [mg/dl].

El control PID paral·lel pot regular sense comprometre la seguretat un increment de fins un 20% de p_3 , respecte del valor $p_3 = 4.92e-06$ (amb $p_1 = 0$). Informant un nivell d'exercici de 10, el control fuzzy pot admetre una variació de fins el 200%.

De la mateixa manera, el control PID admet una variació de $[0-0.0005]$ (amb $p_3 = 4.92e-06$), i el control fuzzy admet un rang una mica més ampli de $[0-0.00055]$, amb exercici = 10.

Aquesta major robustesa es presenta dintre d'un rang de treball molt més ampli de $G(0)[110-500][\text{mg/dl}]$.

En l'exemple de la figura 7.12, es parteix d'una $G(0) = 350 [\text{mg/dl}]$, al principi de la nit. L'usuari informa un exercici de 10. Internament s'ha ajustat el paràmetre $p_1 = 0.00055$, per modelar l'exercici.

Es pot veure que el controlador amb una variable, que només té en compte la mesura de la glucosa, porta al pacient a la hipoglucèmia, $G(0) = 79 [\text{mg/dl}]$ (corba blava). El controlador que incorpora la segona variable i té en compte l'exercici previ, limita la insulina injectada, alenteix la resposta i porta al pacient a un valor segur de $100 [\text{mg/dl}]$.

8. Control 24 hores

8.1 Plantejament

Fer un control total de 24 hores de la glucosa, requereix d'algunes consideracions prèvies.

En primer lloc, és imprescindible tenir en compte el règim d'àpats, horaris i racions. Una persona diabètica fa un comptatge de les racions de hidrats de carboni HC que pren. Cada ració de HC equivalen a 10 grams de glucosa. Una persona necessita un mínim de 13 racions de HC per dia. Quantitats normals estan entre 22 i 32 racions de HC.

Es partirà de la base de 5 àpats normals: primer esmorzar, segon esmorzar, dinar, berenar i sopar. Es donarà un pes determinat a cada àpat. L'usuari pot fer els àpats en el moment que cregui oportú, però a la simulació es programarà unes hores fixes d'acord amb els costums del país.

Una persona fa un entrepà a mig matí, diguem que sobre les 10:30 h, i a les 14:00h ja està dinant. El interval entre àpats acostuma a ser de 3-4 hores com a màxim. En aquest termini, força reduït si es compara amb les llargues hores de la nit, el controlador a de fer baixar la glucosa, que de ben segur pujarà molt durant i després del dinar. Per tant sembla que lo més raonable seria que el controlador diürn fos molt més agressiu que el nocturn.

El controlador escollit és un PID en z, per la seva simplicitat i robustesa.

Es parteix de les 0:00 h amb cert valor $G(0)$ inicial. El controlador actua en mode nocturn i porta al pacient al nivell 100, amb un descens suau.

A la simulació, els paràmetres del controlador es modifiquen a les 7:00 del matí. En arribar les 24:00 h, es tornaria als paràmetres de control més conservadors.

A partir de les 7:00 estem a un escenari on es barreja l'efecte de les pertorbacions dels àpats, amb l'activitat física en curs i l'exercici previ.

8.1.1 Pertorbació

Els dinars es tracten com una pertorbació externa. Estan modelitzats segons va proposar Fisher al 1991 [36] [37] [38] , en forma d'una exponencial decreixent:

$$D(t) = Ae^{-0.05t} \quad (8.1)$$

que s'afegeix al model Bergman tal com:

$$\dot{G}(t) = -p1(G(t) - Gb) - X(t)G(t) + D(t) \quad (8.2)$$

Hi han autors que modelitzen l'activitat física con un altre funció exponencial, que en aquest cas restaria.

Aquí s'ha considerat que tant la despesa de glucosa actual com la posterior recàrrega muscular incideixen en una variació del paràmetre $p1$, que modelitza el consum de glucosa independent de la insulina. De la mateixa manera també es pot considerar que modifica la sensibilitat a la insulina,

$$S_I = \frac{p_3}{p_2} \quad (8.3)$$

El que es proposa es variar els paràmetres interns $p1$ i $p3$, per veure dintre de quin rang la resposta continua essent acceptable. Val a dir que la consigna de 100 [mg/dl] ha estat escollida per seguretat. En realitat el nivell pot baixar a 80 sense problemes. La implementació de la pertorbació que representa un dinar, segons l'expressió (8.1), és la de la figura 8.1.

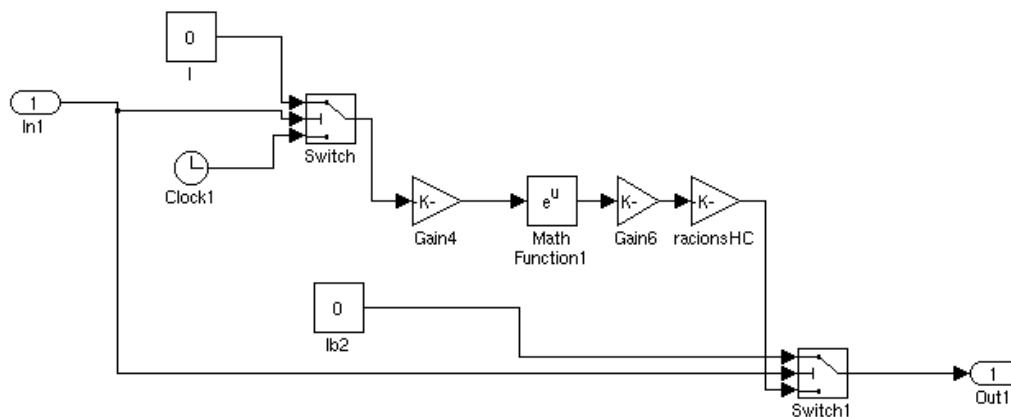


Fig. 8.1 Esquema pertorbació àpat *Control24hores/esmorzar1*.

8.2 Control 24 hores en llaç tancat

El procediment **control24h.m** (figura 8.7), prepara els paràmetres necessaris de funcionament del esquema **control24hores.mdl** (figura 8.2).

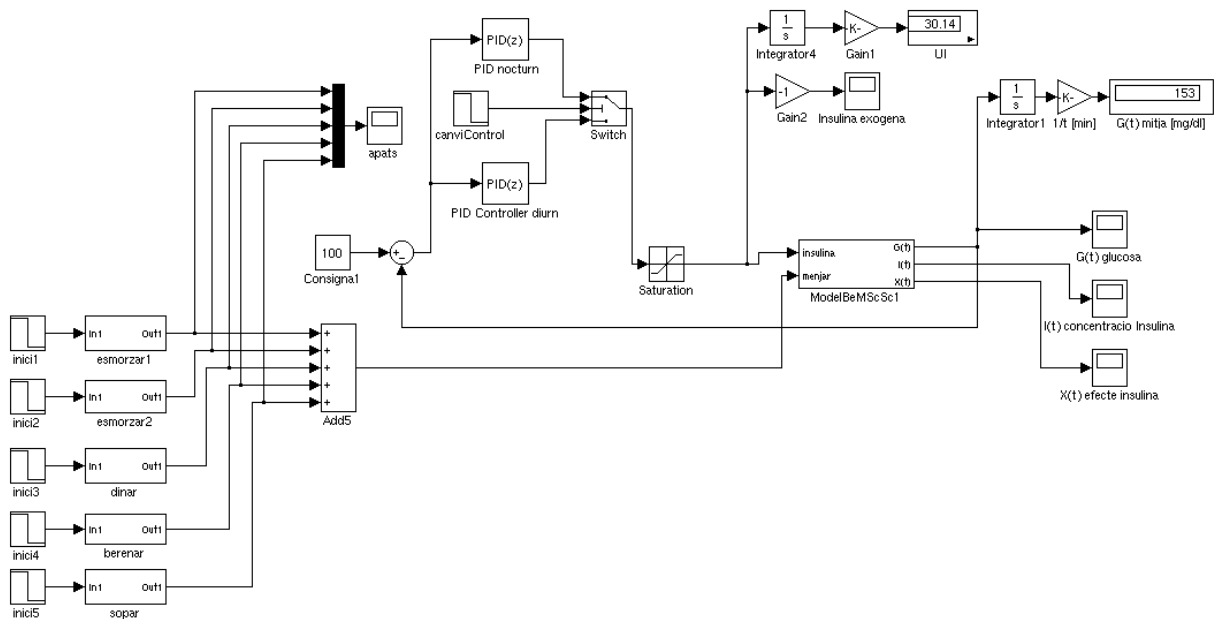


Fig. 8.2. Esquema **control24hores.mdl**.

Els paràmetres del controlador nocturn PID son:

$$K_p = 0.2 \quad K_i = 7.73e-06 \quad K_d = 7.1 \quad N = 0.084$$

Pel controlador diürn, s'escoll $K_p = 0.4$.

En l'exemple de la figura 8.3, partint d'una condició inicial $G(0) = 150$ [mg/dl], amb els paràmetres $p_1=0$ i $p_3=4.92e-06$ tenim que la mitjana de $G(t)$ és de 153 i el total d'insulina injectada és de 30.14 UI. Amb aquests paràmetres el rang de treball és $G(t)=[110-500]$ [mg/dl].

El rang de treball del control és de $G(t)=[120-500]$ [mg/dl] amb una variació de p_1 de entre [0-0.0006]. El rang de treball per un increment del 60 % de $p_3 = a 4.92e-06$, és de $G(t)=[110-400]$ [mg/dl].

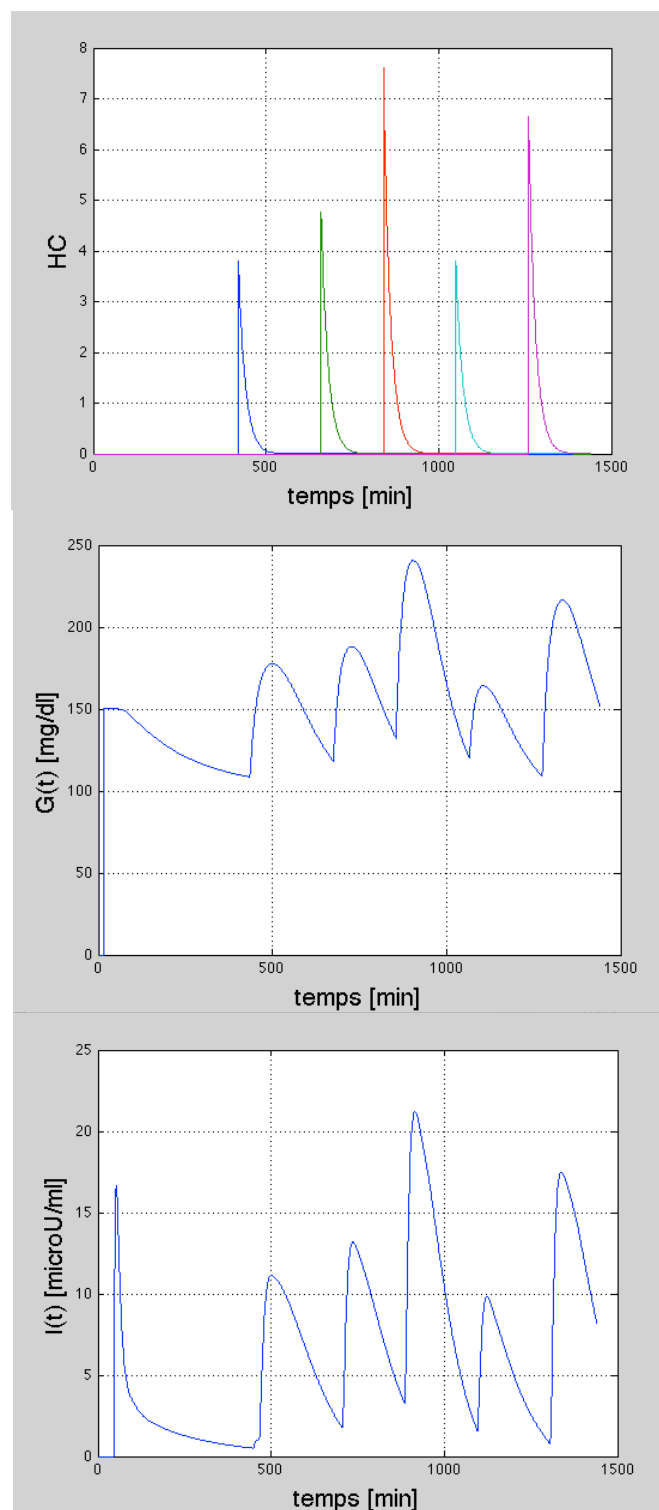


Fig. 8.3. Resposta temporal control 24 hores amb pertorbació d'àpats.

S'acompleixen les condicions de la teràpia d'insulinització intensiva:

- $G(t) > 80$ [mg/dl] per tot el rang de treball.
- $G(t) < 180$ [mg/dl] dues hores després dels àpats.

El pacient ha de continuar amb la pauta de dinars establerta, sense saltar-se els àpats majors, doncs hi ha risc de hipoglucèmia.

La següent figura 8.4, mostra una comparativa entre el control, si funcionés les 24 hores amb l'ajust nocturn (en color blau) i el funcionament amb ajust nocturn/diürn. La corba blava, essent segura a curt termini, és inacceptable a mig termini.

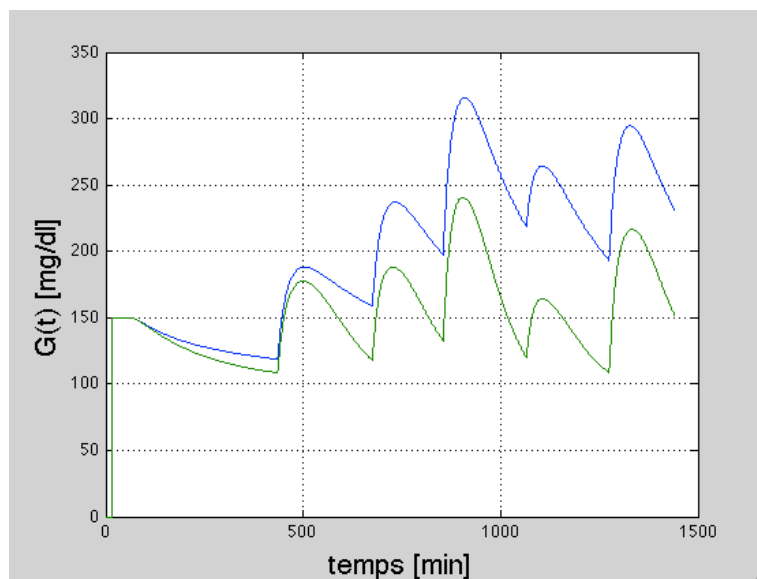


Fig. 8.4. Comparació resposta amb paràmetres de control nocturns/diürns.

El control proporciona flexibilitat a l'usuari: li permet modificar l'horari dels àpats i fins i tot saltar-se algun dels àpats menors. A la figura 8.5 adjunta es pot veure l'efecte de no fer el segon esmorzar.

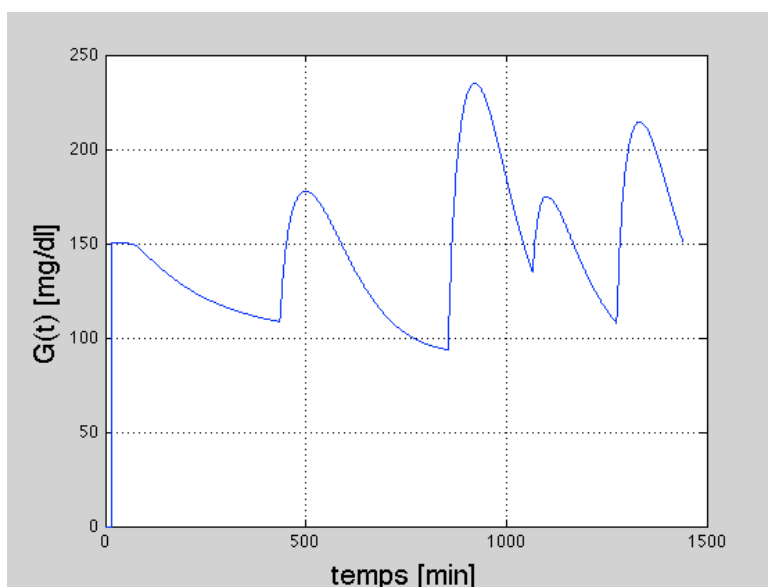


Fig. 8.5. Resposta temporal saltant-se el segon esmorçar.

De la mateixa manera, dona flexibilitat en les quantitats ingerides. En la figura 8.6 següent es pot veure l'efecte d'incrementar les racions de HC del dinar de 8 a 12.

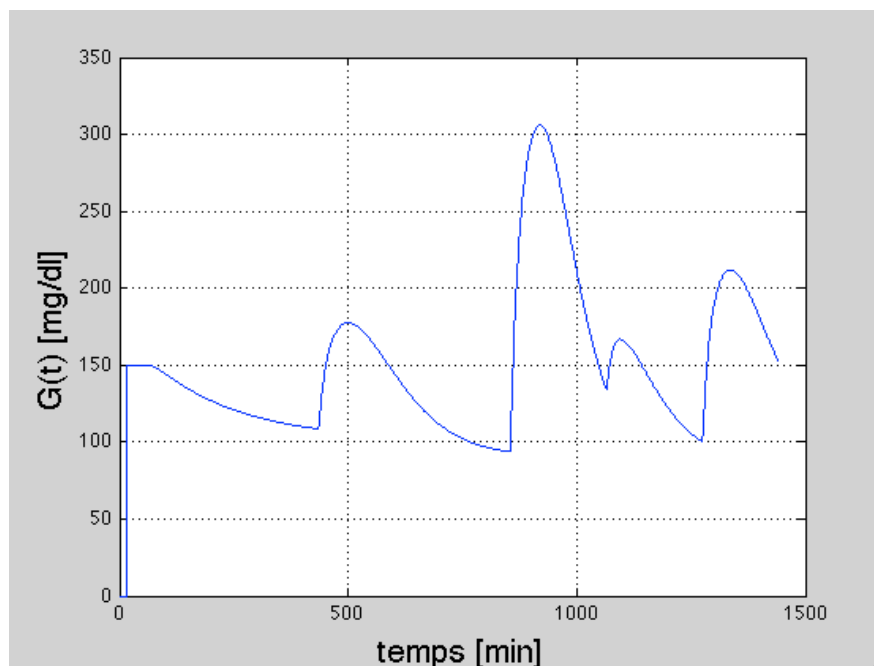


Fig. 8.6. Resposta temporal amb increment de les racions HC al dinar.

8.3 Control 24 hores en llaç semitancat

Si s'implementés una estratègia de preavis d'àpats, on l'usuari informés al sistema amb certa antelació de l'àpat, sembla raonable que la mitjana de $G(t)$ seria més baixa, en avançar la seva abaixada.

Es podria programar un bolo en forma de 2-4 unitats, que s'injectarien amb 15-30 minuts d'antelació, per exemple. Això limitaria l'excursió de $G(t)$.

El sistema calcula els suplementes d'insulina necessaris si el pacient decideix incrementar la ingesta de HC i ho informa.

El procediment **control24h.m** (figura 8.7), defineix tots els paràmetres necessaris. S'escullen un temps de preavis de 15 minuts. Per línia de comandament es poden informar valors diferents de racions de HC per qualsevol àpat.

```

% Control24h.m
G0 = 150;      % condicio inicial
p1 = 0;
p3 = 1;
Tm = 0.2;      % temps de mostreig
ta = 15;       % temps pre-avis

t1 = 7*60;     % esmorzar a les 7
t2 = 11*60;
t3 = 14*60;
t4 = 17.5*60;
t5 = 21*60;    % sopar a les 9

% Racions HC per apat
esmorzar1 = 4;
esmorzar2 = 5;
dinar     = 8;
berenar   = 4;
sopar     = 7;

% bolos insulina
boloEsmorzar1 = 2+(esmorzar1-4);
boloEsmorzar2 = 2+(esmorzar2-4);
boloDinar     = 4+(dinar-8);
boloBerenar   = 1+(berenar-4);
boloSopar     = 4+(sopar-7);

```

Fig. 8.7 Procediment *Control24h.m*

L'esquema **control24horesSemiTancat.mdl** de la figura 8.8, fa la comparativa amb entre un control el control en llaç tancat i el control amb intervenció del pacient.

El controlador sense preavis aconseguix una mitjana de $G(t) = 153$ [mg/dl]. Afegint l'informació sobre l'inici dels àpats es millora sensiblement, $G(t) = 135.8$ [mg/dl].

Per seguretat, la proposta de insulina del controlador es limiten a 1 UI, amb un saturador. Però els suplement entrats “a ma” no estan sotmesos a aquest control.

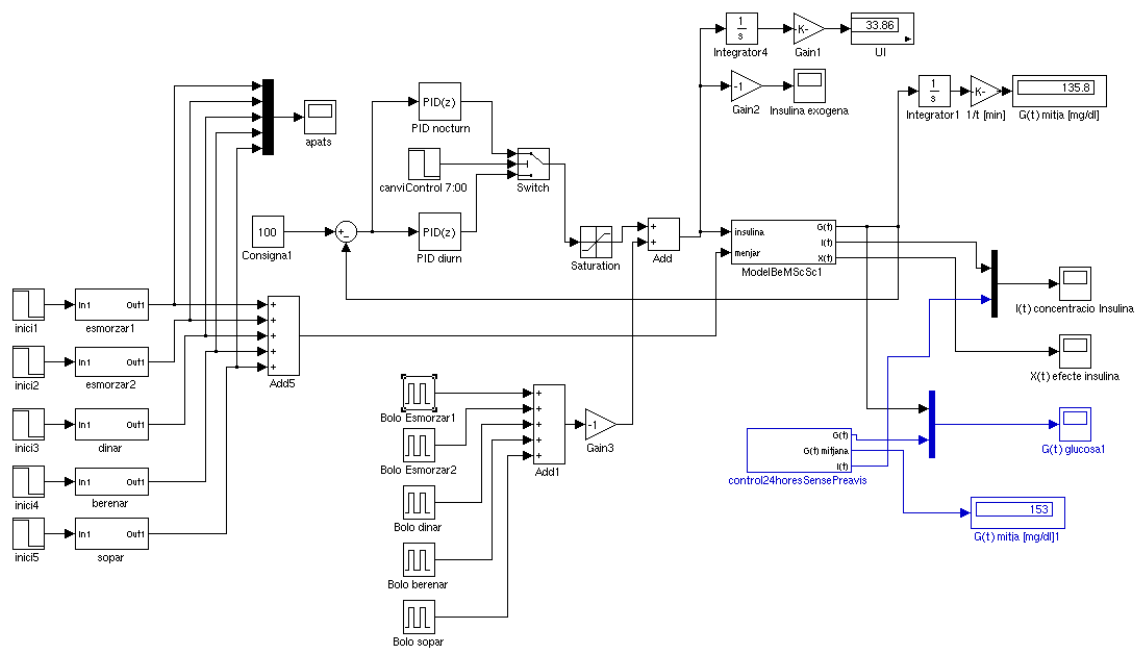


Fig. 8.8. Esquema control24hSemiTancat.mdl.

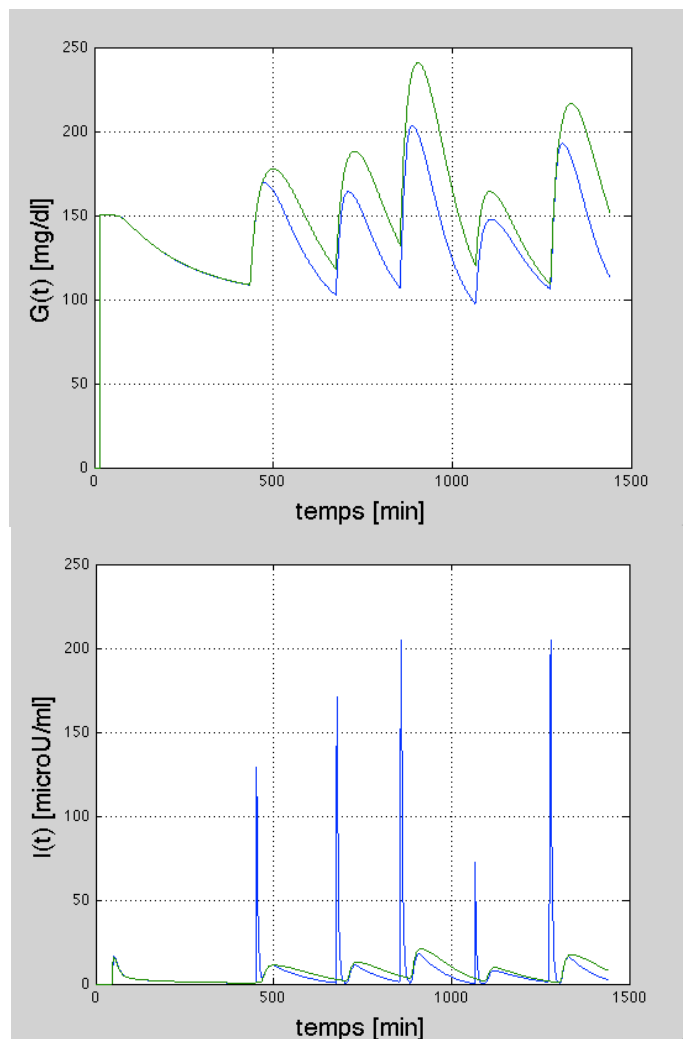


Fig. 8.9. Comparativa resposta temporal control 24 hores, entre llaç tanca i llaç semitancat.

Durant la nit (de 0 a 420 minuts), tots dos controls es comporten exactament igual. Es pot observar que els pics de glucosa postprandials queden limitats i que el control aconseguix estar més estona dintre de la franja [100-150] [mg/dl].

Pel de matí:

- 06:45 h (minut 405), l'usuari avisa de l'esmorzar. S'injecta el bolo de insulina.
- 07:00 h (minut 420), el controlador canvia a mode diürn. Comença l'esmorzar. La concentració de glucosa $G(t)$ comença a pujar pràcticament de forma immediata, encara que degut al retard en la mesura, no en tindrem coneixement fins 15 minuts més tard.
- 07:15 h (minut 435), comença a pujar $G(t)$.
- 07:15 h (minut 435), comença a pujar la concentració d'insulina en sang $I(t)$, per efecte del bolo.
- 07:45 h (minut 465), comença a augmentar $I(t)$ degut a la resposta dels controladors.

Es pot observar a la figura 8.10 que el pic $G(t)$ de la corba blava, la que correspon al pre-avis, queda limitat i que l'àrea sota la corba és menor.

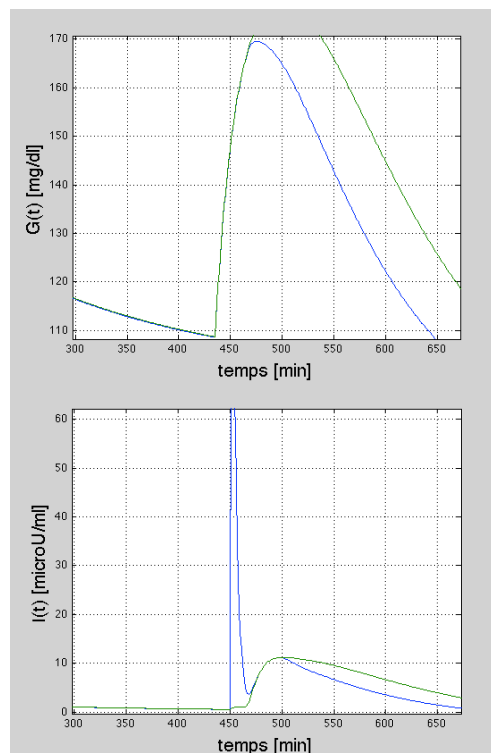


Fig. 8.10. Comparativa resposta $G(t)$, $I(t)$ en el primer esmorzar entre el control en llaç tancat i el control en llaç semi tancat.

A mig dia, es para taula a les 14:00 h (minut 840). La seqüència del que passa és la següent:

- 13:45 h (minut 825) L'usuari informa 15 minuts abans. La insulina s'injecta de forma subcutània, ha de travessar diferents teixits.
- 14:00 h (minut 840), comença el dinar.
- 14:15 h (minut 855), comença a pujar la concentració d'insulina $I(t)$ en sang (corba blava), per efecte del bolo. En aquest mateix moment, el controlador comença a rebre les primeres mesures del sensor que indiquen que la $G(t)$ està pujant de forma abrupta (corbes blava i verda). L'efecte del retard en la mesura. Però l'únic efecte real el fa el bolo d'insulina. Les propostes del controlador són instantànies, però el seu efecte a la sang encara trigarà 30 minuts i no en tindrem coneixement del seu efecte fins encara 15 minuts més.
- 14:45 h (min 885), comença a pujar $I(t)$ degut a la proposta dels controladors. El pic de la corba blava queda fortament retallat i la superfície sota ella és molt inferior.

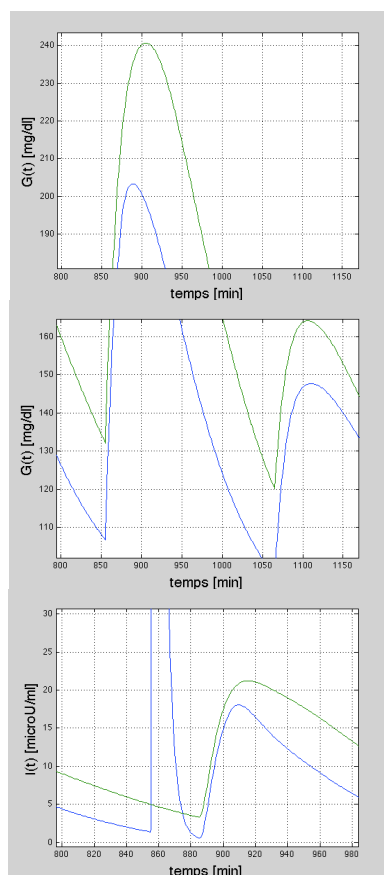


Fig. 8.11. Comparativa resposta $G(t)$, $I(t)$ en el dinar entre el control en llaç tancat i el control en llaç semi tanca.

8.4 Conclusions

El control 24 hores sembla raonablement possible.

El fet de que la cadència entre les pertorbacions en forma d'àpats sigui alta, fa necessari augmentar l'acció del controlador, si es compara amb la nit.

El sistema presenta certa robustesa als canvis provocats per l'activitat física, ja sigui en curs o prèvia, modelats amb els paràmetres p_1 i p_3 (S_I).

Es pot tenir flexibilitat en els horaris dels àpats i en les quantitats ingerides, i fins i tot saltar-se algun dels àpats menors.

L'estratègia en llaç semi-tancat on s'incorpora l'avís d'àpats per part de l'usuari, millora la mitjana de $G(t)$ de forma notable, amb lo que es milloraria la hemoglobina glucosilada.

Eventualment, l'usuari també podria informar de les racions de HC que te previst ingerir, cosa que permet adaptar el bolo d'insulina. Aquesta possibilitat obliga a l'usuari a tenir uns coneixements de dietètica que no estan a l'abast de tothom, i disposar d'alguna forma de pesar els aliments.

Altres pertorbacions o canvis interns com l'efecte Alba, els efectes de l'adrenalina en situacions d'estrès o períodes de relativa inactivitat poden ser gestionats sense problemes pel controlador.

9. Tancament del projecte

9.1 Desviacions de la planificació

La planificació del projecte ha estat acurada. Això ha estat possible degut a la feina de recerca d'informació feta abans i durant l'avantprojecte.

En general, els temps estimats per cada activitat han estat correctes. A l'activitat 5 s'han ampliat els tipus de controladors nocturns respecte als previstos a l'avantprojecte.

La confecció de l'avantprojecte ha portat, de forma implícita, a una sèrie de conclusions que han marcat les futures línies de treball. El temps estimat per l'activitat 7 "Proposta de futures línies de treball", estava sobredimensionat. En part s'ha fet servir per desenvolupar parcialment una d'aquestes línies de treball futur, el control de 24 hores.

9.2 Assoliment d'objectius

En aquest punt es farà una comparativa amb els objectius definits al punt 4 de l'avantprojecte, per esbrinar el grau d'acompliment de les especificacions.

Objectiu 1. Selecció i validació d'un model matemàtic que descrigui el comportament de la dinàmica glucosa-insulina en pacients DM1. Com en qualsevol projecte d'enginyeria, el primer pas és entendre la problemàtica plantejada. Per arribar a seleccionar un model, a calgut fer un estudi ampli, que ha abastat llibres de divulgació mèdica, articles, treballs acadèmics i parlar amb gent afectada. Tot amb la finalitat de comprendre el funcionament de la insulina, la glucosa, la seva homeòstasi, els estats d'hipoglucèmia/hiperglucèmia, la tecnologia associada, l'estat de l'art ...

De entre els nombrosos models plantejats pels investigadors mèdics, ha estat escollit el anomenat model Mínim, proposat pel doctor Bergman al 1.979. Actualment es fa servir a la pràctica clínica per interpretar el test intravenós de tolerància a la glucosa (IVGTT), en la detecció de casos de diabetis. És una eina per avaluar la sensibilitat a la insulina en un subjecte concret i l'efectivitat de la glucosa, paràmetres indispensables en el diagnòstic de la diabetis.

Hi han autors que valoren molt positivament la simplificació que aporta, doncs permet un bon anàlisi.

Hi ha multitud d'articles i referències que on es fa servir i avalen la seva reputació.

S'ha arribat a un grau de comprensió acceptable, que permet interpretar els efectes fisiològics del sistema glucosa-insulina, l'exercici i els àpats.

El model permet analitzar l'efecte dels canvis en la sensibilitat a la insulina en un pacient, en l'acompliment dels controladors, a fi i efecte de verificar la seva seguretat en tot moment. També permet analitzar les diferències interpacient.

Objectiu 2. Selecció i simulació de controladors industrials per regular el nivell de glucosa. Han estat assajats mitjançant simulacions controladors en les seves versions en el pla S i en el pla z.

Hi ha algun que és tècnicament irrealitzable, com ara el control per retorn total d'estat, doncs no es poden mesurar totes les variables d'estat. Però ha estat un pas previ per arribar als controladors per observador d'estat.

- PID paral·lel en S.
- PID paral·lel en z.
- PID industrial en z.
- Control per retorn d'estat complet.
- Observador d'estat complet en S.
- Observador d'estat complet en z.
- Observador d'estat d'ordre reduït en S.
- Observador d'estat d'ordre reduït en z.
- Control per assignació de pols.
- Control Fuzzy amb una variable d'entrada.
- Control Fuzzy amb dues variables d'entrada.

Objectiu 3. Controlador nocturn amb temps d'actuació de 10 h. L'objectiu principal d'aquest projecte és posar les bases per un control automàtic nocturn per tractar la DM1.

El descans nocturn és un entorn que simplifica el control, doncs és més fàcil preveure les condicions de contorn.

Els controladores assajats aconsegueixen els objectius especificats a l'apartat Objectiu 5, en major o menor grau.

Objectiu 4. Control sense ingesta d'aliments. Tot i que no estava previst en l'abast del projecte, s'ha cregut molt interessant incorporar l'efecte de la ingesta d'aliments. El fet de disposar d'una aproximació a la pertorbació que suposen el àpats era el pas previ indispensable per plantejar un control de 24 hores.

S'ha incorporat al model Bergman l'aportació feta per Fisher al 1.991, que modelitza àpats en forma d'una exponencial decreixent.

Amb aquesta modificació s'ha assajat el control a 24 hores amb un PID en z industrial, per la seva robustesa i simplicitat.

S'han implementat dues estratègies de control:

- La estratègia estàndard en control automàtic, de llaç tancat.
- Llaç semi tancat, que incorpora un preavis d'àpats. Requereix la intervenció de l'usuari, que ha d'informar de la imminència de l'àpat, amb 15-30 minuts d'antelació. Amb aquesta informació, el sistema injecta una quantitat determinada d'insulina, anomenada bolo. És la forma de minorar l'efecte del retard de la via subcutània i del mesurador de glucosa. També incorpora la possibilitat de que l'usuari informi de la quantitat de HC que te previst ingerir, per que el controlador ajusti el bolo. Aquest sistema fa disminuir la mitjana de glucosa en sang, millorant el paràmetre HbA1c, que informa de la bondat del tractament a mig termini.

El sistema de control 24 hores te dos modes de funcionament:

- **Nocturn:** és un control conservador. Es tracta, de partint d'un valor inicial de glucosa determinat, portar al pacient al nivell de seguretat, dintre del rang [80-140] [mg/dl], en un temps mínim.
- **Diürn:** control més agressiu. L'efecte dels àpats fa pujar molt la glucosa i el temps fins al següent àpat és relativament curt.

El control 24 hores permet flexibilitat en l'horari i quantitat dels àpats. Fins i tot és possible saltar-se un dels àpats menors, com ara l'esmorzar.

Objectiu 5. Especificacions dels controladors nocturns. La variable controlada i mesurable és la concentració de glucosa en sang $G(t)$. Altres variables com ara la concentració de insulina $I(t)$ no són mesurables en ambient ambulatori per via subcutània.

La variable de control $u(t)$ és la quantitat d'insulina injectada.

Això és així per tots els controladors, excepte pel controlador Fuzzy, que incorpora una entrada per la qual l'usuari informa de la quantitat d'exercici previ realitzada durant el dia.

El control 24 hores en llaç semi tancat també te dues entrades addicionals de control: el preavis àpats i les racions de HC.

Les prestacions rellevants dels controladors són:

- **Prestació 1:** ha de ser capaç de portar la concentració de glucosa en sang a un nivell de seguretat entre 80 i 140 [mg/dl].
- **Prestació 2:** ho ha de fer en el mínim temps possible. Es mesura el temps que triga en arribar a un valor de 140 [mg/dl]. Per avaluar-ho també es calcula la mitjana de $G(t)$, que te una relació directa amb el paràmetre HbA_{1c}. Es fa una estimació del que suposaria la mitjana de $G(t)$ extrapolada a 24 hores durant 12 setmanes.
- **Prestació 3:** Seguretat. El controlador ha de regular correctament en tot el rang de treball. En principi si la condició inicial $G(0)$ és inferior a 110-120 [mg/dl], el controlador no ha de treballar. Valors màxims habituals estan entre 300-400 [mg/dl]. El control no ha de portar mai al pacient un nivell per sota de 80, que suposaria hipoglucèmia.

D'altra banda ho ha de regular també davant canvis de paràmetres interns provocats per l'exercici previ. Aquesta qüestió es considera relacionada amb els paràmetres p_1 (consum de glucosa independent de la insulina) i $S_I = p_3/p_2$ (sensibilitat a la insulina).

Per avaluar la robustesa de cada controlador s'ha simulat els límits de modificació dels paràmetres p_1 i p_3 , en el rang màxim de treball acceptable. Respecte al paràmetre p_1 , s'informa del valor màxim que no provoca hipoglucèmia en tot el rang de treball. En quan a p_3 , s'especifica el percentatge de variació respecte al valor de $4.92e-06$ pel pacient seleccionat.

El controlador serà més robust i segur quanta més variació d'aquests paràmetres pugui regular. D'altra banda, serà més segur a llarg termini quan més minimitzi HbA_{1c}.

9.3 Discussió de resultats

A continuació hi ha una taula comparativa 9.1 entre els diferents controladors simulats, partint de la condició inicial $G(0) = 180$ [mg/dl].

Controlador	Arriba a nivell seguretat	Hipoglucèmies	Rang de treball	Temps 140 [min]	G(t) mitjà [mg/dl]	Estimació HbA _{1c} %	Variació p_1 valor max	Variació p_3 %	Valoració
PID paral·lel S	si	no	120-350	137	119,5	5,8	0.00025	10	Teòric
PID paral·lel z	si	no	110-400	166	126,7	6,0	0.00050	20	Acceptable
PID industrial z	si	no	110-400	164	126,4	6,0	0.00050	20	Acceptable
Retorn d'estat complet	si	no	110-400	210	130,8	6,2	0.00020	10	Teòric
Observador complet en S	si	no	110-320	120	124,1	5,9	0.00020	10	Teòric
Observador complet en z	si	no	110-340	120	122,6	5,8	0.00020	10	Acceptable
Observador reduït en S	si	no	110-350	110	118,6	5,7	0.00025	10	Teòric
Observador reduït en z	si	no	110-380	110	118,1	5,7	0.00025	10	Acceptable
Assignació de pols	si	no	150-320	212	155,7	7,0	0.00014	10	Inacceptable
Fuzzy 1 variable	si	no	110-400	284	140,4	6,5	0.00035	30	Acceptable
Fuzzy 2 variables	si	no	110-500	291	140,5	6,5	0.00055	100	Acceptable

Taula 9.1 Relació de controladors simulats i les seves prestacions.

En general, es tracta d'un compromís entre la velocitat d'acompliment i la seguretat contra hipoglucèmies davant de canvis dels paràmetres. La dinàmica del sistema és la que és: si es prima la velocitat es perd robustesa i viceversa. Està per veure que un controlador més avançat fos capaç de millorar el rendiment.

La forquilla de variació de p_1 i p_3 que no provoca hipoglucèmia, limita el rang de treball segur cada controlador.

Les prestacions del controlador per assignació de pols es consideren inacceptables, doncs no abasta tot el rang de necessari i no és robust davant canvis de paràmetres, en especial davant de $p1$.

En l'altre extrem està el control Fuzzy amb dues variables. Aquest controlador incorpora informació aportada per l'usuari, que es fa servir per minorar l'actuació del controlador. Amb un rang de treball està a 500 [mg/dl] presenta la robustesa més gran, a costa d'incrementar la mitjana de $G(t)$ i penalitzar el paràmetre HbA_{1c} .

D'altra banda hi han consideracions pràctiques que fan pensar que el controls són més aptes del que mostra aquesta taula.

Les simulació està feta amb un temps de 10 hores. Òbviament es tracta d'un màxim. En condicions normals, el temps de descans està sobre les 8 hores. Això limitaria la baixada de la glucosa.

L'efecte Alba, existent en major o menor mesura, farà pujar la glucosa a partir de les 6:00 h, disminuint el risc de hipoglucèmies.

El retard en la mesura de glucosa s'ha marcat en 15 min. Aquest és un valor que es considera de màxims. Un mesurador com el FreeStyle d'Abbot té un retard aproximat de 10 minuts. Igualment, el temps seleccionat de 30 minuts per el inici de l'efecte de la insulina és considera relativament gran. En general, la disminució dels retards del sistema, afavoreix l'acció de control.

Durant la nit l'usuari potser no se'n adona de la hipoglucèmia i el sistema no té forma de corregir a l'alça. Per això és crítica la seguretat, per sobre de la velocitat de resposta.

En un control diürn, la velocitat de resposta seleccionada per la nit és inacceptable. La cadència entre àpats és alta i fa que sigui necessari augmentar la velocitat del controlador, per aclarir la glucosa amb diligència. L'opció més lògica és canviar la configuració del controlador de matinada, per fer-lo més ràpid.

De fet, la entrada de glucosa limita molt el risc d'hipoglucèmies i permet augmentar forçar la robustesa davant canvis dels paràmetres $p1$ i $p3$ associats a l'exercici previ o en curs.

Al igual que al control Fuzzy amb avís d'exercici previ, el control amb preavis d'àpats millora la mitjana de $G(t)$. Els sistemes mixtes o en llaç semi tancat milloren el rendiment,

però sembla que el sistema pot funcionar de forma autònoma correctament, sense intervenció del pacient.

9.4 Punts febles

El model Bergman és un model mínim. És una simplificació molt gran de la dinàmica de la glucosa. De fet no te en compte efectes com la eliminació renal de la glucosa quan concentració és superior a 180 [mg/dl].

Hi han autors que qüestionen el model per que sobreestima p_1 i subestima el pes de $S_I = p_3/p_2$. De fet, per eliminar el problema que suposa el pes excessiu de p_1 , hi han treballs on se li dona valor 0 per modelitzar a un pacient DM1.

La modelització dels àpats normalitzats proposada a la bibliografia dista de ser exhaustiva.

La incidència de l'esforç físic en la modificació del consum de glucosa independent de la insulina i de la sensibilitat a aquesta hormona és de molt difícil quantificació.

La modelització d'un sistema biològic que implica persones no és una disciplina de l'enginyeria electrònica: en tot cas en fem ús del treball fet a d'altres branques del coneixement.

La selecció del paràmetres del model s'ha basat en els treballs mencionats a la bibliografia, sense poder contrastar-los amb pacients reals, cosa que implicaria proves clíniques.

La comprensió d'un tema clínic per persones alienes a la disciplina mèdica pot tenir llacunes o defectes de concepte.

9.5 Futures línies de treball

Per portar el projecte al la comercialització es recomana:

1. Formar un equip multi disciplinar que inclogui personal mèdic d'assessorament ja en fase de simulació.
2. Seleccionar un model de màxims compartiments, com ara el Sorensen, que incorpori tot el coneixement disponible. L'únic objectiu seria assajar sobre aquest model estratègies de control, tal i com s'ha fet en el present treball. Dificilment es podria pensar en fer servir un

model com aquest per calcular lleis de control com ara observadors o assignació de pols, degut a l'elevat ordre del sistema.

3. Una vegada validat el model com a apte pel control, seleccionar un controlador avançat específic i fer una bateria de proves exhaustiva de simulacions, que inclogui el control 24 hores.
4. Contactar amb un fabricant de bombes d'insulina i de sensors de glucosa en continu per tenir accés al programa font. Cal modificar el software per programar la llei de control i fer la comunicació entre la bomba i el sensor, si és que encara no està resolta. Es requerirà la firma d'un conveni de col·laboració empresa-universitat.
5. Gestió d'un assaig clínic limitat a 3-5 voluntaris. Arribats en aquest punt la iniciativa l'haurà de tenir un especialista mèdic. Requereix assessorament legal.
6. Assaig clínic complet. Al últim assaig preliminar d'un pàncrees artificial que s'ha pogut conèixer, van participar 52 pacients [41].

10. Bibliografia

- [1] Vivir mejor con diabetes. Dr. Josep Maria Calvet. Edicions Martínez Roca, mr. 2002. ISBN 84-270-2480-0.
- [2] Libro práctico de la diabetes. Juan Madrid Conesa. Espasa Colección. 2005. ISBN-10: 8467019530.
- [3] Closed-Loop Control of Blood Glucose. Frederick Chee, Tyrone Fernando J. Springer, 2007. ISBN 978-3-540-74031-5.
- [4] Vídeo sobre el medidor de glucosa en continuo i indicador de tendencias. <http://www.youtube.com/watch?v=c8mYvR27BJ4> (últim accés desembre 2015).
- [5] Manual FreeStyle Libre. Medidor de glucosa en continuo. ABBOT. <http://www.freestylelibre.es/> (últim accés desembre 2015).
- [6] “Propuesta de un algoritmo de control en lazo cerrado para la diabetes tipo 1”. Tesis Doctoral. Agustín Rodríguez Herrero. Universidad Politécnica de Madrid. 2010, <http://oa.upm.es/3681/>
- [7] “Biosensor para el monitoreo de la diabetes” Universidad Nacional Autónoma de México. <http://www.gaceta.unam.mx/20151005/crean-biosensor-para-diabeticos/> <http://m.20minutos.es/noticia/2571970/0/cientificos-mexicanos/chip-control-diabetes/tiempo-real/> (últim accés desembre 2015).
- [8] “Controlador de glucosa en sangre”. Tesis doctoral. Ana Gabriela Gallardo Hernández. Universidad Nacional Autónoma de México. 2011. <http://132.248.52.100:8080/xmlui/bitstream/handle/132.248.52.100/4767/Tesis.pdf?sequence=1>
- [9] “El Páncreas Artificial: Control Automático de Infusión d’insulina en Diabetes Mellitus Tipo 1”. Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI, Volume 7, Issue 2, Pages 5-20. J. Bondía, J. Vehí, C.C. Palerm, P. Herrero. Instituto Universitario de Automática e Informática Industrial, Universidad Politécnica de Valencia, 2010. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1697791210700212>
- [10] Conferència: cèl·lules mare: el futur de la diabetis? Adrián Villalba, projecte de recerca en diabetis i cèl·lules mare a Brussel·les (Bèlgica). 26 de març 2015. Fundació Hospital de Mataró.
- [11] “Regulación automática de glucosa en pacientes diabéticos insulino-dependientes”, Guillermo R. Cocha, Melina Podestá, Carlos E. D’Attellis. Grupo de Ing. Clínica U.T.N. Rectorado, Escuela de Ciencia y Tecnología, UNSAM. *U.T.N. Facultad Regional La Plata. Universidad Favaloro, 2010. <http://docplayer.es/1945776-Regulacion-automatizada-de-glucosa-en-pacientes-diabeticos-insulinodependientes.html>

- [12] University of California, Santa Barbara: Automated 'Artificial Pancreas' Controls Blood Glucose Levels in Diabetes Patients for First Time 6/8/2009. http://www.biospace.com/news_story.aspx?NewsEntityId=144423 (últim accés desembre 2015).
- [13] Estudi comparatiu del cost de la bomba d'insulina i de la teràpia amb plomes precarregades. <http://www.clinidiabet.com/es/infodiabetes/bombas/24.htm> (últim accés desembre 2015).
- [14] “Propuesta de modelo reducido orientado hacia el control del comportamiento dinámico de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1”. Maribel Anaya Vejar. Universidad Industrial de Santander, grupo de investigaciones CEMOS BUCAMARANGA 2.010. <http://repositorio.uis.edu.co/jspui/bitstream/123456789/8081/2/136096.pdf>
- [15] Modelo mínimo. Seminarios de diabetes. A.A. Merchante Alfaro. Unidad de Diabetes. Servicio de Medicina Intern. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva (València). 2008. <http://www.sediabetes.org/gestor/upload/revistaAvances/24-4-6.pdf>
- [16] “A Bayesian Approach to Bergman’s Minimal Model”. Kim E. Andersen & Malene Højbjerg Department of Mathematical Sciences. Aalborg University Fredrik Bajers Vej 7G, DK-9220 Aalborg East, Denmark. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.159.6313&rep=rep1&type=pdf> (últim accés desembre 2015).
- [17] Google i Novartis estan desenvolupant lentilles que puguin mesurar la glucosa <http://www.technologyreview.es/biomedicina/45713/unas-lentillas-autoenfocan-y-miden-los-niveles-de/> (Últim accés desembre 2015)
- [18] Apple vol incloure la monitorització de glucosa en continu al Apple Watch. <http://www.diabetesforecast.org/2015/may-jun/glucose-monitoring.html> (Últim accés desembre 2015).
- [19] “La esencia del márketing”, Bernat López-Pinto Ruiz. Edicions UPC, 2.001 ISBN: 84-8301-535-8.
- [20] DIRECTIVA 2012/19/UE del Parlament Europeu i del Consell de 4 de juliol de 2012 sobre residus d'aparells elèctrics i electrònics (RAEE). Diari Oficial de la Unió Europea del 20/7/2012.
- [21] Real Decret 110/2015, de 20 de febrer, sobre residus d'aparells elèctrics i electrònics.
- [22] Real Decret 252/2006, de 3 de març, pel que es revisen els objectius de reciclat i valorització.
- [23] Real Decret 1616/2009, de 26 de octubre, pel qual es regulen els productes sanitaris implantables actius.

- [24] Eliminació dels residus generats per l'aplicació de injeccions en els districtes sanitàris. Organització Mundial de la Salut, 2006.
- [25] Atlas diabetis Federació Internacional de la Diabetis 6^a edició. 2013.
- [26] <http://www.bomba-insulina.com/> Novolab Ibèrica, (últim accés desembre 2015).
- [27] http://www.endocrino.org.co/files/Epidemiologia_de_la_diabetes_mellitus_H_Vargas.pdf (últim accés desembre 2015).
- [28] Tipus d'interès legal. <http://www.tesoro.es/> (últim accés desembre 2015).
- [29] Taxa inflació. <http://www.ine.es/> (últim accés desembre 2015).
- [30] La Vanguardia, edició del dijous 15 d'abril de 2010.
- [31] Fundació Clínic de Barcelona. <http://web.fundació.org> (últim accés desembre 2015).
- [32] https://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus (últim accés desembre 2015).
- [33] <http://www.despachosmedicosbcn.com/precios-modalidades-de-alquiler/> (últim accés desembre 2015).
- [34] Identificación de un modelo para diseño de control DMT1. C.P. Flores Gutierrez, G. Quiroz, R. Femat. Laboratori de Bioquímica i Sistemes Lineals. Divisió de Matemàtiques Aplicades. IPICYT. San Luis Potosí, México. Congreso anual 2009 de la Asociación de México de Control Automático.
- [35] Assaig real pàncreas artificial de l'Universitat de Cambridge al febrer de 2010. http://www.bbc.com/mundo/ciencia_tecnologia/2010/02/100205_pancreas_artificial_men.shtml (últim accés desembre 2015).
- [36] Sistemas de control moderno. Richard C. Dorf, Robert H. Bishop. Editor: Pearson Educación, 2005. ISBN 8420544019, 9788420544014
- [37] "Modeling and Simulation of Glucose-Insulin Metabolism", Esben Friis-Jensen. Technical University of Denmark Informatics and Mathematical Modelling. http://www2.imm.dtu.dk/pubdb/views/edoc_download.php/5312/pdf/imm5312.pdf (últim accés abril 2016).
- [38] "Glucose-Insulin System based on Minimal Model: a Realistic Approach", Adriana Aguilera Gonz'alez, Holger Voos, University of Luxembourg i Mohamed Darouach, Université de Lorraine, IUT de Longwy, 54400, Cosnes et Romain, France. <http://uksim.info/uksim2015/data/8713a055.pdf> (últim accés abril 2016).

[39] “Blood Glucose Regulation in Diabetics Using H_∞ Control Techniques”, Abdelaziz Mourad, Ghedjati Keltoum and Hachana Aicha. Electrotechnic Department, Laboratory LAS, University Setif 1, Algeria. <http://www.ejaet.com/PDF/2-5/EJAET-2-5-1-6.pdf> (últim accés abril 2016)

[40] “Modelo mínimo su aplicación para evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta del páncreas in vivo”. Melchor Alpízar Salazar, Jesús Miguel Escalante Pulido. Revista de Endocrinología y nutrición 1.998.
http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=10986&id_seccion=350&id_ejemplar=1132&id_revista=23 (últim accés abril 2016).

[41] Assaig real real pàncreas artificial a l'Hospital de Massachussets
<http://www.diabetesaldia.com/index.php/nuevo-pancreas-bionico-adios-a-las-inyecciones-de-insulina-el-monitoreo-y-la-dieta> (últim accés abril 2016).

[42] Control de sistemas dinámicos con retroalimentación, Gene F.Franklin, J.David Powell i Abbas Emami-Naeini, Addison-Wesley Iberoamericana 1991 ISBN0-201-6442-5.

[43] Funcions de disseny de controladors d'assignació de pols. Dr. Enginyer Miquel Roca i Cisa.

Referències de les figures

[44] Figura 3.1 <http://www.hospitalprivadosa.com.ar/especialidades/diabetologia/ descarga/ fisiopatologia diabetes curso5. pdf>

[45] Taula 3.2 i figura 3.2 <http://www.medigraphic.com/ps/medlab/myl-2010/myl105-6b.pdf>

[46] Taula 3.3 https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%8Dndice_gluc%C3%A9mico.

[47] Figura 4.1 <http://es.mathworks.com/help/simulink/slref/pidcontroller.html>.

[48] Figura 7.3 http://www.dma.fi.upm.es/recursos/aplicaciones/logicaborrosa/web/tutorial_fuzzy/contenido3.html?page=java/fuzzy/tutfuzzy/contenido3